

**ÉTUDE DU TRAITEMENT
DES HÉPATITES ICTÉRIGÈNES
PAR LA
CORTISONE ET L'A. C. T. H.
(A propos de 9 observations)**

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 14 DÉCEMBRE 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

BAYLE Jean-Jacques

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

Interne des Hôpitaux de Saint-Etienne

Né le 7 Avril 1924 à SAINT-ÉTIENNE (Loire)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

—
1955

ÉTUDE
DU TRAITEMENT DES HÉPATITES ICTÉRIGÈNES
PAR LA CORTISONE ET L'A.C.T.H.
(A PROPOS DE 9 OBSERVATIONS)

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen Honoraire.....	MM. J. LEPIE
Doyen	H. HERMANN
Assesseur	J. GATE

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART, PIERY, CADE, PATEL, LEPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE, MOURIQUAND, MAZEL, LEULIER, GARIN

PROFESSEURS

Clinique médicale A.....	MM. FROMENT
Clinique médicale B.....	P. RAVAU
Clinique chirurgicale A.....	SANTY
Clinique chirurgicale B.....	WERTHEIMER
Clinique ophtalmologique	BONNET
Clinique urologique	CIBERT
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	DUFOUT
Clinique dermatologique et syphiligraphique.....	GATE
Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale.....	DECHAUME
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie.....	SEDALLIAN
Clinique de chirurgie orthopédique et chirurgie infantile.....	GUILLEMINET
Clinique gynécologique	POLLOSSON
Clinique obstétricale	PIGEAUD
Clinique stomatologique	DUCLOS
Clinique médicale infantile et Hygiène premier âge.....	BERNHEIM
Clinique oto-rhino-laryngologie	MAYOUX
Physiologie	HERMANN
Anatomie pathologique.....	J.-F. MARTIN
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	PONTHUS dét. à Beyrouth
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.....	ROCHET
Chimie organique et Toxicologie.....	CHAMBON
Pathologie générale et expérimentale.....	JOSSEAND
Hydrologie thérapeutique, Climatologie et Ecologie sociale.....	DELORE
Anatomie	GABRIELLE
Pathologie interne.....	CROIZAT
Chimie biologique et médicale.....	ENSELME
Pathologie chirurgicale.....	MALLET-GUY
Histologie	NOEL
Pharmacie galénique et matière médicale.....	REVOL
Médecine du Travail.....	BOURRET
Thérapeutique	LEVRAT
Hygiène et Action sanitaire et sociale.....	SOHIER
Biologie médicale et pharmacodynamie.....	JOUDAN
Botanique et cryptogamie.....	NETIEN
Propédeutique chirurgicale.....	BERTRAND
Chimie analytique pharmaceutique.....	BADINAND
Pharmacie et Pharmacologie.....	DREVON
Médecine légale et déontologie.....	ROCHE
Parasitologie et Pathologie exotique.....	X...

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Obstétrique	MM. BANSSILLON
Physique biologique.....	BERGER

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Parasitologie	MM. ROMAN	Ph. galén. et mat. méd.	MM. DORCHE
Parasitologie	COUDERT	Anatomie	DUROUX
Physiologie	J.-F. CIER	Pharm. et pharmacolog.	A. CIER
Physiologie	CHATONNET	Hygiène	BENAZET
Chimie biol. et médic.	R. CREYSSEL	Anatomie pathologique.	FEROLDI
Bactériologie	A. BERTOYE	Chim. organ. et toxicol.	PERROT

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Pathologie médicale....	MM. GALY	Ophtalmologie	MM. PAUFIQUE
Pathologie médicale....	GONIN	Obstétrique	MAGNIN
Pathologie médicale....	GUINET	Obstétrique	J. MATHIEU
Pathologie médicale....	PONT	Obstétrique	BURTHIAULT
Pathologie médicale....	VIGNON	Oto-rhino-laryngologie	GIGNOUX
Pathologie médicale....	REVOL	Dermato-vénéréologie	THIERS
Pathologie médicale....	TRAEGER	Urologie	PERRIN
Pathologie chirurgicale....	MANSUY	Neuro-chirurgie	LECUIRE
Pathologie chirurgicale....	DARGENT	Orthopédie	J. MARION
Pathologie chirurgicale....	GUILLET	Stomatologie	FREIDEL
Pathologie chirurgicale....	P. MARION	Electro-radiologie	PAPILLON
Pathologie chirurgicale....	MICHAUD	Pédiatrie et puériculture	FRANÇOIS
Pathologie chirurgicale....	JAUBERT de BEAUJEU	Thérapeutique	BRETTE
Pathologie chirurgicale....	SAUTOT	Maladies infectieuses.....	MONNET

CHARGÉ DES FONCTIONS D'AGRÉGÉ

Médecine légale.....	M. COLIN
----------------------	----------

CHARGÉS DES FONCTIONS DE MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Histologie	MM. L. DUMONT
Physique biologique.....	MORET

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. LEVRAT, Président ; JEUNE, VACHON, J. MARION, Assesseurs

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

**ÉTUDE DU TRAITEMENT
DES HÉPATITES ICTÉRIGÈNES
PAR LA
CORTISONE ET L'A. C. T. H.
(A propos de 9 observations)**

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 14 DÉCEMBRE 1955

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

BAYLE Jean-Jacques

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

Interne des Hôpitaux de Saint-Etienne

Né le 7 Avril 1924 à SAINT-ÉTIENNE (Loire)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

1955



A MES PARENTS

A TOUS LES MIENS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur LEVRAT

Bien que nous n'ayons pas été directement son élève, il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Nous le prions d'accepter l'hommage de notre respect.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur Agrégé JEUNE

Au cours d'un semestre d'externat, il nous a fait bénéficier de son enseignement lumineux et précis.

En acceptant de faire partie de notre jury, il a bien voulu nous autoriser à faire état d'une de ses récentes publications.

Nous le prions de croire à notre profonde reconnaissance et à notre respectueux dévouement.

Monsieur le Professeur Agrégé VACHON

Il nous a inspiré cette thèse, ses conseils nombreux nous ont été extrêmement précieux.

Bien que n'ayant pas été son externe, il nous a accueilli très aimablement dans son service et nous a permis d'approfondir nos connaissances en pathologie digestive.

Sa grande bienveillance pour nous ne s'est jamais démentie.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre très profonde gratitude.

Monsieur le Professeur Agrégé J. MARION

Nous avons gardé le meilleur souvenir des mois passés à ses côtés et de l'enseignement qu'il nous a dispensé. Il nous a bien des fois manifesté sa bienveillance, nous prodiguant son amabilité et ses conseils.

Nous sommes heureux qu'il ait bien voulu accepter de faire partie de notre jury.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de nos remerciements.

A Monsieur le Docteur Bernard MULLER

Médecin des Hôpitaux de Saint-Etienne

Plus de deux années d'Internat dans son service nous ont permis d'apprécier son érudition, le dynamisme et la clarté de son enseignement. Nous avons pu grâce à lui poursuivre l'étude de la pathologie digestive.

Il nous a confié une des observations figurant dans ce travail.

Nous le remercions de la confiance qu'il veut bien nous accorder, et l'assurons de notre profonde et sincère reconnaissance.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

Monsieur le Professeur Agrégé VACHON

Externat :

Monsieur le Professeur Agrégé M. BÉRARD

Monsieur le Professeur Agrégé JEUNE

Monsieur le Professeur Agrégé THIERS

Monsieur le Professeur Agrégé J. MARION

Monsieur le Professeur DECHAUME

Monsieur le Professeur PIGEAUD

Internat :

Monsieur le Docteur PICOT

Monsieur le Docteur BOUQUIN

Monsieur le Docteur B. MULLER

A NOS CONFÉRENCIERS D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

Messieurs les Docteurs TRAEGER, GILBERTAS,

A. PERRIN, G. NOËL, DUJOL

A NOS CAMARADES D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

A TOUS NOS AMIS

HISTORIQUE

L'hormonothérapie cortico-surrénale dans les hépatites aiguës comporte des précurseurs, puisque déjà, en 1936, Eppinger proposait d'administrer de la Doca au cours des ictères infectieux.

Webster, en 1950, préconisait l'emploi d'extraits totaux de surrénales et c'est au cours de la même année que Thorn propose l'administration d'A.C.T.H. et de cortisone dans les hépatites.

Par la suite, les publications vont devenir de plus en plus nombreuses à mesure que les années passent. Il est fréquent qu'elles portent sur moins de 15 à 20 observations ; seules une série de publications émanant des hôpitaux militaires américains dépassent ce chiffre et donnent les résultats de travaux systématiques et comparatifs. Nos éléments bibliographiques proviennent d'abord uniquement du nouveau continent (Etats-Unis, Chili et Uruguay) et à l'heure actuelle ne viennent s'y ajouter en Europe, du moins à notre connaissance, que des travaux français, belges et scandinaves.

Colbert et Holland, en 1951, étudiant les effets de l'A.C.T.H. sur cinq cas d'hépatites à virus bénignes ou de gravité modérée, insistent sur la rapide transformation de l'état général, mais sur l'inconstance de la régression de l'ictère et sur la moindre amélioration des tests d'insuffisance hépatique : ils signalent cependant la plus grande fréquence de la diminution du taux de la bilirubinémie par rapport aux autres tests.

Ils rapportent enfin deux rechutes chez un même malade, après cessation de la thérapeutique, ces deux rechutes ayant été guéries à leur tour par l'A.C.T.H.

Rifkin et ses collaborateurs, en janvier 1952, rapportent quatre cas d'ictères transfusionnels traités par l'A.C.T.H. puis par la cor-

tisone. Il s'agissait d'ictères d'allure sévère, l'un d'eux proche du coma, non améliorés par le traitement habituel. L'hormonothérapie produisit une amélioration que les auteurs estiment spectaculaire, tout en reconnaissant que le nombre de cas est insuffisant pour conclure.

Ducci et Katz, en juillet 1952, rapportent deux observations de guérison complète chez des malades jeunes présentant une hépatite suraiguë avec coma. Le traitement consiste en cortisone à des doses considérables (3.800 mgr. au total dans chaque cas) associée aux antibiotiques. Parallèlement à une amélioration clinique rapide, on assiste à une normalisation des épreuves fonctionnelles et de l'électrophorèse des protéines du sérum. Les données de la ponction-biopsie permettent d'affirmer la *restitutio ad integrum* du parenchyme hépatique.

Le travail d'Evans, Sprinz et Nelson, publié en 1953, marque une date dans la corticothérapie de l'hépatite à virus. C'est, en effet, la première étude importante menée selon une méthode sinon statistique du moins comparative : selon la forme clinique de l'hépatite, et selon la thérapeutique employée. A.C.T.H. ou cortisone.

Les résultats obtenus par l'hormonothérapie sont, en outre, toujours confrontés avec ceux que l'on obtient par la thérapeutique classique.

Cette vaste étude conduit Evans à préconiser la corticothérapie dans les seuls ictères graves.

Johnson et Bennet rapportent, en février 1955, dans une étude très précise, 22 observations d'hépatites aiguës bénignes traitées par l'A.C.T.H. dont ils comparent l'évolution à 33 cas similaires non traités. En raison de la survenue de complications graves au cours du traitement, ils proscrivent l'A.C.T.H. dans les hépatites bénignes.

Sborov, Bluemle, Neefe et Gyorgyi rapportent, en mai 1955, une étude très importante portant sur 49 observations. L'intérêt de ce travail réside surtout dans le fait qu'ils envisagent l'action des hormones dans les différentes formes d'hépatites : aiguës bénignes, aiguës prolongées, cholostatiques, cirrhogènes, graves. Leurs conclusions, plus nuancées que celles de Johnson et Bennet, font une large part aux cas d'espèce.

Enfin, Huber et Wiley, en 1955, rapportent 200 observations d'hépatites épidémiques observées en Corée et au Japon. 50 sujets sont soumis à la corticothérapie parentérale, 50 sujets prennent la cortisone par voie buccale et 100 malades sont pris comme témoins.

Nous ne ferons que citer les travaux de Purriel et Arcoz Perez de Montevideo.

Solem et Olsen, auteurs scandinaves, rapportent, dès 1953, l'évolution favorable de 9 hépatites aiguës traitées par l'A.C.T.H. intraveineux. Ils soulignent à ce propos l'intérêt que présentent les variations de la prothrombine et de la bilirubinémie au cours de ce traitement.

En Belgique :

Roskam et Van Cauwenberge, en 1952, rapportent une observation d'hépatonéphrite avec état comateux guérie par la cortisone.

Cauchie, en 1955, rapporte d'une manière très détaillée l'action des hormones dans le traitement de 5 comas hépatiques.

En France :

Gelin et Osmont, d'Oran (1952), ont obtenu une amélioration rapide d'un ictère infectieux prolongé ; Lebon et Gelin notent, par la suite, les mêmes effets favorables dans 7 cas groupant des formes diverses d'hépatites aiguës.

Langeron de Lille (1954) rapporte la guérison de deux ictères graves.

Par contre, Cattan, Carasso et Libeskind ne notent que des échecs après une passagère amélioration dans 3 cas de cirrhose post-ictérique.

A Lyon, des observations, que nous étudierons en détail, sont rapportées par MM. Vachon et Jeune, en 1954.

Enfin, sur l'initiative de Caroli, fut organisé, en novembre 1954, un colloque sur l'hormonothérapie dans les maladies du foie. Il groupait la majorité des hépatologues de langue française, qui présentèrent de nombreuses publications inédites.

Pour éviter toute confusion, nous avons dû classer nos observations d'hépatite selon les différentes formes cliniques. Chaque chapitre comporte une étude de nos observations et, en regard, une revue des résultats publiés dans la littérature.

Dans ce classement, il eût été logique de commencer par les ictères infectieux bénins. Nous n'avons pas traité systématiquement par la cortisone ceux qui se sont présentés à nous. Pour cette raison, nous avons placé le chapitre des hépatites bénignes à la fin de notre classification.

Nous envisagerons donc successivement :

1° Les ictères infectieux prolongés qui ne se caractérisent ni par une évolution cirrhogène, ni par une évolution grave.

2° Les hépatites ictérogènes prolongées cholestatiques.

3° Les ictères prolongés cirrhogènes.

4° Les ictères graves.

5° Les ictères infectieux bénins.

6° La conduite du traitement.

7° Les incidents et accidents de la thérapeutique.

8° L'étude du mécanisme d'action de l'hormonothérapie sur l'hépatite.

CHAPITRE PREMIER

ICTÈRES INFECTIEUX PROLONGÉS

I. — OBSERVATIONS

OBSERVATION I

(Docteur Vachon)

Mme Jouh..., 60 ans. Entre à l'Hôpital de l'Antiquaille, le 1^{er} juin 1953, pour ictère infectieux prolongé datant de cinq semaines.

— Passé dyspeptique déjà ancien, du type hépatique, mais plus marqué depuis quatre mois. Pas de crises douloureuses de l'hypocondre droit. Des radiographies récentes de l'estomac et de la vésicule se sont avérées normales.

L'affection pour laquelle elle rentre dans le Service a débuté il y a cinq semaines ; il s'agit d'un ictère à évolution progressive, à début non douloureux ; la fièvre n'a jamais dépassé 38°, mais se maintient régulièrement depuis le début entre 37°5 et 38°.

Le foie est légèrement débordant, la rate n'est pas perçue. L'examen viscéral est négatif. La tension artérielle est à 14/9, le pouls à 60. Le poids est de 69 kgs.

L'existence d'un obstacle paraît peu probable malgré l'intensité de l'ictère, sa durée et une période prémonitoire pré-ictérique de type dyspeptique, datant de deux à trois mois, avant l'apparition de l'ictère.

Les examens de laboratoire confirment d'ailleurs le diagnostic d'hépatite.

A l'entrée, en effet :

Mac Lagan : 20 Unités Mac Lagan.

Hanger : + + + +.

Prothrombine : 50 %.

Phosphatases : 3,4 Unités Roberts.

Cholestérol : 2 g. 4 %.

Bilirubinémie : totale : 31.

— directe : 24.

— indirecte : 7.

Bordet-Wassermann : négatif.

Aussi, le traitement est-il celui de tout ictère infectieux : repos, régime, lavement froid, Lobamine, deux tubages duodénaux par semaine et vitamine K.

Malgré ce traitement, l'ictère s'intensifie, l'état général s'aggrave, les tests hépatiques demeurent inchangés ; des antibiotiques (Chloramphénicol et Auréomycine) sont successivement donnés sans succès.

Le 19 juin 1953 (donc 18 jours après son entrée dans le Service), l'état général est mauvais, l'anorexie totale ; la malade, très abattue, ne s'alimente pratiquement plus ; la perte de poids est manifeste. A cette date est commencé un traitement de 18 jours par cortisone (150 puis 100 millig. par jour). L'effet est rapide sur l'appétit et l'asthénie et onze jours plus tard les réactions de laboratoire sont favorablement modifiées :

Mac Lagan : 6 Unités.

Hanger : +.

Cholestérol : 1 g. 80 %.

Phosphatases : 7 Unités Roberts.

Prothrombine : 90 %.

Bilirubinémie totale : 1,2.

Malheureusement, le 16 juillet 1953, soit 18 jours après le début de la cortisone, l'apparition d'une oligurie importante (150-200 cc.), d'œdèmes bilatéraux des membres inférieurs, entraîne l'arrêt de la médication ; ces accidents régressent d'ailleurs facilement avec le régime déchloruré très strict, et des injections de Neptal.

Mais, 12 jours après l'arrêt de la cortisone, on assiste à une accentuation de la pigmentation, et les tests d'insuffisance hépatique montrent :

Mac Lagan : 11 Unités.

Hanger : + + + +.

Par contre :

La prothrombine reste à 100 %.

La bilirubinémie ne se modifie que peu : 2,5.

Il ne semble pas que l'on puisse parler de rechute ; mais la reprise des phénomènes évolutifs est évidente.

Un nouvel essai de cortisone est mal supportée (elle entraîne des troubles psychiques à type d'excitation) : elle ne peut être continuée.

La malade est alors remise au traitement classique ; l'ictère a persisté encore pendant un mois, et progressivement, deux mois après, la guérison paraissait obtenue, bien que le foie restât toujours débordant.

Revue récemment, la malade va bien.

OBSERVATION II

(Docteur Vachon)

Mme Tis..., 67 ans. Entre dans le Service le 16-7-54, pour un ictère datant de 15 jours.

On ne relève aucun antécédent, héréditaire ou collatéral.

Personnellement, pas de passé digestif, si ce n'est une petite intolérance alimentaire banale, sans aucun signe de lithiasé biliaire.

En 1948, ictère infectieux, apyrétique, et sans douleur, dont la seule particularité a été sa durée un peu prolongée : 45 jours.

Il a cédé, sans séquelles, à un traitement banal.

L'affection qui l'amène date du 10-7-54 ; ictère progressif non douloureux, s'accompagnant d'un fébricule ne dépassant pas 38° jusqu'à l'entrée dans le Service.

A l'examen, ni gros foie, ni grosse rate. La T. A. est à 15/7. Ni sucre, ni albumine.

Il s'agit d'un ictère par hépatite ; pas d'antécédents lithiasiques, pas de modification du cadre duodénal, et surtout bilan biologique assez typique :

H.V.D.B. : 45 et 55 U.

Prothrombine : 36 %.

Hanger : + + +.

Mac Lagan : 7,2.

Phosphatases : 9,3 U.R.

Le traitement comporte : régime, antibiotiques, extraits hépatiques et vitamine K injectable.

Instauré à l'entrée, il n'amène qu'une régression légère de l'ictère ; la malade, toujours subfébrile, insiste beaucoup pour quitter le Service, ce qu'elle fait le 30-7-54.

Rentrée chez elle, son état ne s'améliore pas ; si l'ictère reste discret, la température s'élève et va dessiner trois vagues successives, de 4 à 8 jours chacune, atteignant une acmé fébrile à 39°5 ; surtout, l'état général s'aggrave progressivement, si bien que le 1-9-54, elle se fait réhospitaliser.

Le tableau n'est plus du tout le même : c'est celui d'un ictère qui traîne, mais sans signes particulièrement inquiétants chez une malade résistante.

L'état général s'est transformé :

L'ictère est foncé, la pâleur importante, l'anorexie totale, avec perte de poids rapide et déshydratation faisant pratiquer de nombreuses perfusions de sérum : la diurèse est inférieure à 500 cc. Surtout, l'asthénie est extrême, avec modification du caractère et du comportement, indifférence devant la gravité de la situation. Tout fait considérer qu'il s'agit d'un ictère aggravé, d'autant que surviennent quelques épistaxis, et que la température monte à 40°3 le 2-9.

Les examens biologiques montrent une aggravation des tests de laboratoire :

H.V.D.B. : 8 et 10 U.

Prothrombine : 75 %.

Phosphatases : 8,4 U.R.

Mac Lagan : + + + +.

Anémie à 3.470.000 G.R.

Par contre, pas de signes rénaux.

Urée à 0,35 ‰.

Devant l'échec des antibiotiques (Tifomycine pendant 3 jours, mal supportée, puis Pénicilline et Streptomycine), on commence, le 4-9, un traitement cortisonique de 7 jours : 1.300 mg. au total.

L'amélioration est immédiate. Les troubles nerveux disparaissent en 48 heures. Les épistaxis ne se reproduisent pas, la diurèse atteint un litre et la température tombe, dès le deuxième jour du traitement à 36°5, puis se maintient en-dessous de 38°.

On croit pouvoir arrêter le traitement le 10-9, mais la rechute thermique (température à 39° le 12-9) est immédiate, malgré la poursuite des antibiotiques.

Du point de vue biologique :

Tests très positifs :

Hanger : + + + +.

Mac Lagan : 2.

Protéines basses avec rapport S/G à 0,75.

Anémie qui a progressé à 2.860.000.

On reprend alors une deuxième cure de 8 jours, à 200 mg. par jour. Cette fois encore la température retombe dès la première injection : la diurèse atteint 2 l. d'urines claires, l'ictère disparaît rapidement.

Dès lors, l'état général se transforme : reprise d'appétit, de forces, de poids (1 kgr) ; reglobulisation. Cette impression clinique est confirmée par le laboratoire, qui, le 14-10, après l'arrêt de la cortisone, montre :

H.V.D.B. : 2 et 3 U.

Prothrombine : 90 % (Vitaminothérapie K, depuis 3 semaines).

Protéines revenues à la normale.

Phosphatases à 5 U.

Hanger : + +.

Mac Lagan : 5,2.

Bien que la B.S.P. reste très perturbée (1/4 h. : 62 % ; 3/4 h. : 28 %).

Depuis, l'amélioration se maintient, malgré l'arrêt de tout traitement, cortisonique et antibiotique, si bien que la malade peut sortir du Service le 16-10-54. Température à 37°.

Nous devons signaler enfin un incident thérapeutique : l'apparition, à la fin du traitement cortisonique, d'une thrombose de varices développées depuis longtemps sur la saphène interne, ayant guéri par un traitement local en 5 jours.

OBSERVATION III

(Docteur Vachon)

M. Du..., 27 ans, adressé dans le Service par le Docteur Chambaud, de Mâcon, pour un ictère infectieux prolongé. Entré le 29 août 1954.

Antécédents : familiaux et personnels, rien à signaler.

Affection actuelle : début le 9 juillet 1954, par état fébrile à 39°, accompagné de céphalées vives et de vomissements.

Le malade reçoit pendant trois jours 1 g. 50 de Tifomycine. La température est à 38° au huitième jour, date à laquelle apparaît l'ictère qui fonce progressivement et s'accompagne d'un prurit assez important au dixième jour.

L'enquête étiologique s'avère négative, le malade n'a pas reçu de traitement par piqûres ; les séro-diagnostics T.A.B. et pour la spirochétose ictéro-hémorragique sont négatifs.

Il y a eu à Mâcon, en juin, plusieurs cas d'ictères infectieux bénins.

Traitement par repos. Régime. Extraits hépatiques. Déshydrocholate de soude.

Un tubage duodénal n'a pas donné de résultat. Les tests de floculation de Hanger et de Mac Lagan, pratiqués six semaines après le début, sont négatifs et la phosphatémie est à 14). Devant cette anomalie, et surtout devant la persistance de l'ictère sans amélioration, le malade est adressé dans le Service le 29 août.

A l'entrée, l'ictère qui se prolonge maintenant depuis sept semaines, n'a pas de tendance à rétrocéder. Le prurit cependant a disparu, mais la persistance d'une importante asthénie, et surtout d'une température subfébrile (37°6 à 37°8 le soir) indiquent qu'il s'agit d'une hépatite dont l'évolution continue. Le foie est perçu, mais peu augmenté de volume ; la rate est normale.

Les réactions de laboratoire montrent :

Bilirubine : totale 36 U. 5.

Réaction de Hanger : 0.

Réaction de Mac Lagan : 2,5.

Phosphatases alcalines : 11 U.R.

Prothrombine : 95 %.

Vitesse de sédimentation horaire : 20 %.

Le malade est alors soumis à un traitement par cortisone, de une semaine, à doses dégressives (sans autre thérapeutique) :

150 mg. pendant trois jours.

100 mg. le quatrième jour.

75 m. les cinquième et sixième jours.

50 mg. le septième jour.

L'amélioration, très rapide, s'est faite sentir dès le deuxième jour, et n'a pas cessé de se poursuivre.

On a noté d'abord l'augmentation de l'appétit et des forces, la chute complète de la température dès le deuxième jour — 36°8 le matin et 37° ou 37°1 l'après-midi.

La régression de l'ictère s'est rapidement amorcée ; elle était déjà très nette une semaine après le début du traitement.

La rétrocession était complète 15 jours plus tard. Parallèlement, le poids progressait : 64 kgs à l'entrée dans le Service - 67 kgs 500, un mois après l'arrêt du traitement.

La guérison se maintient depuis.

OBSERVATION IV

(Docteur Vachon)

Mme Torr..., 44 ans.

La malade a fait plusieurs séjours dans le Service.

C'est pour une maladie d'Addison que son médecin, le Docteur Durand, l'a envoyée une première fois, en octobre 1953.

Aucun antécédent héréditaire ou collatéral. Personnellement, a été opérée pour un fibrome en décembre 1953 (myomectomie).

On découvre la maladie d'Addison en juillet 1953, son début réel semble remonter à un semestre. La malade est très améliorée par le Percortène — 25 mg. tous les deux jours — et une implantation de 300 mg.

C'est une poussée nouvelle, déclanchée, semble-t-il, par un phlegmon de l'amygdale, qui motive son premier séjour.

Le tableau clinique est alors typique :

Le laboratoire confirme l'insuffisance surrénale, mais des tomographies faites à la recherche de calcifications surrénales, si elles n'en ont pas montré, ont révélé une atteinte vertébrale, avec disparition des disques L3 et L2, qui était restée sans aucune traduction clinique.

L'aspect est typique de Mal de Pott, ce que confirmera le Docteur Marion.

L'état général s'améliore rapidement sous l'influence d'un traitement, associant Percortène et Cortisone à la Streptomycine.

Le 24 février, la malade est ramenée dans le Service, dans le coma, avec un ictère franc. On apprend que les accidents ont débuté huit jours auparavant. Un abcès s'est formé à la suite d'une injection de Percortène au niveau de la fesse gauche. La température s'est élevée jusqu'à 38°9, et l'état général a rapidement décliné, tandis qu'apparaissait l'ictère.

A l'entrée, la température est à 37°. L'ictère franc, bien visible, malgré la pigmentation de la malade, coma vigil, la malade ne peut répondre aux questions.

L'examen montre : un gros foie, débordant de deux travers de doigts les fausses côtes, mou et douloureux, semble-t-il.

On ne perçoit pas la rate.

Pas de signes cardiaques ou pulmonaires anormaux — la tension se maintient à 12/7. Mais la malade n'a pas uriné — le sondage retire quelques centimètres cubes d'urines troubles, contenant 1,20 d'albumine, des pigments biliaires, mais surtout des cylindres granuleux.

Dans le sang, on trouve, le 24 février 1954 :

Une azotémie à 1,10.

L'H.V.D.B. direct est à 10,7, l'indirect à 18,7.

Les phosphatases à 13 Unités Roberts.

Les tests de flocculation sont très positifs :

Mac Lagan : 8,9.

Hanger : ++++.

Le cholestérol est à 1,70 ‰.

Les protéines : 61 g. — S = 37. — G = 24.

Numération :

R. = 3.760.000. — P.N. = 67 %. — L. 10.

B. = 16.200. — E. = 1. — M.M. 10. — M. 12.

Devant ce tableau d'hépto-néphrite aiguë grave chez une addisonienne, alors que l'évolution semble devoir être fatale à brève échéance, on essaie l'association de :

150 mg. de désoxycorticostérone.

300 mg. de cortisone.

Sérum sucré.

Mélange vitaminique.

Le résultat est remarquable :

En trois jours, la malade sort de sa torpeur et recommence à s'alimenter, tandis que disparaît l'ictère.

L'azotémie est à 0,80 le troisième jour,

0,50 le huitième jour,

0,35 le douzième jour,

mais il persiste encore le quinzième jour, une albuminurie à 0,40 ‰, avec quelques cylindres granuleux.

Parallèlement, amélioration considérable des tests hépatiques :

L'H.V.D.B. à 1 unité témoigne de la disparition de l'ictère.

Les phosphatases sont à 6,3.

Le Mac Lagan à 6,4.

Le Hanger : +.

La prothrombine à 140.

C'est alors qu'un incident oblige à réduire la dose de cortisone : apparition d'un syndrome d'irritation psychique, avec délire onirique, qui disparaît en 24 heures.

La malade peut sortir et mener une vie normale.

Les dernières épreuves donnent au bout du mois :

Mac Lagan : 45.

Hanger : +.

Protéines totales : 70.

Phosphatases : 5,12.

Prothrombine : 100 %.

Persistance d'une albuminurie à 0,10. Pas de cylindres.

OBSERVATION V

(Docteur Vachon)

Mme Roc..., 54 ans.

Entrée à la Clinique, le 12 novembre 1954, adressée par le Docteur Mouton, pour ictère datant de six semaines.

Le début de l'affection s'est fait par un embarras gastrique, fébrile, avec température à 38° pendant quatre jours. L'ictère, apparu au cinquième jour, fonce progressivement et s'accompagne à partir du douzième jour d'un prurit d'intensité moyenne.

Les réactions de laboratoire confirment le diagnostic d'hépatite que laissait prévoir le mode de début, et le fait que le mari de la malade a présenté un ictère infectieux deux mois auparavant.

Réaction de Mac Lagan : 39,79.

Réaction de Hanger : + + + +.

La malade est mise au lit et reçoit un traitement cholérétique, puis des extraits hépatiques injectables.

Cet ictère, tout en gardant une allure bénigne, se prolonge et six semaines après le début ne manifeste aucune tendance à la rétrocession ; persistance du prurit, anorexie importante, température subfébrile à 37°6 ou 37°7 le soir. — V.S. '32 %.

A l'examen, le foie, légèrement hypertrophié, déborde de deux travers de doigts. Rate perceptible.

Le traitement par Cortisone est alors commencé, la malade reçoit 150 mg. le premier jour, 100 mg. par jour pendant les quatre jours suivants, 75 mg. les quatre jours suivants, puis 50 mg. pendant huit jours ; soit au total 1.250 mg. en 17 jours, du 13 au 30 novembre.

Dès le début, la température devient normale (37°3 à 37°4), l'appétit et les forces renaissent ; on assiste à une régression plus lente du prurit qui disparaît en une dizaine de jours, et de l'ictère qui diminue, mais persiste encore, bien que très atténué, à la fin du traitement.

Le foie reste perceptible, mais la rate n'est plus palpable dix jours après le début du traitement.

Les réactions de laboratoire donnent les résultats suivants :

A l'entrée, avant le traitement, 13 novembre 1954 :

Réaction de Mac Lagan : 2,8.

Réaction de Hanger : + + +.

Activité phosphatasique : 5-6 Unités R.

Bilirubinémie directe : 27,6.

Bilirubinémie indirecte : 10.

Prothrombinémie : 62 %.

Le 22 novembre 1954, après dix jours de traitement :

Mac Lagan : 4,1.

Hanger : +.

Activité phosphatasique : 5.

Bilirubinémie directe : 9,6.

Bilirubinémie indirecte : 1,2.

Prothrombinémie (alors que la malade n'a pas reçu de Vitamine K) : 130 %.

Le 2 décembre 1954, deux jours après la fin du traitement :

Mac Lagan : 5.

Hanger : +.

Bilirubinémie directe : 5,9.

Bilirubinémie indirecte : 0,8.

La malade sort de la Clinique, gardant du subictère conjonctival, et un foie encore perceptible.

L'état général est satisfaisant, les nouvelles reçues depuis sont excellentes.

OBSERVATION VI

(Docteur Vachon)

Mme Lab..., 67 ans.

Hospitalisée pour ictère.

Dans ses antécédents, on note depuis quinze ans environ des crises d'asthme nocturne. Elle reçoit en octobre 1954 une série de 12 injections d'Emgé.

L'histoire actuelle débute vers le 1^{er} février 1955 par un ictère progressif précédé d'un épisode d'asthénie, de myalgies, d'arthralgies avec conjonctivite et poussées de coliques abdominales douloureuses.

A l'entrée, le 21-2-55 : on note une coloration orange flamboyant des téguments avec urines foncées, selles mastics. L'asthénie physique est importante. Il n'existe pas de fièvre, pas de prurit, pas d'anorexie ni d'albuminurie.

Le signe du lacet est faiblement positif.

Le foie est perceptible, la rate est perceptible et douloureuse ; il existe une abolition des réflexes rotuliens et achilléens.

Examens de laboratoire :

Prothrombine : 56 %.

Bilirubine totale : 61.

Bilirubine indirecte : 25.

Phosphatases : 6,2.

Cholestérol : 2,10.

Protéines : 74. S/G. = 1,18.

Mac Lagan : 28. U.

Hanger : + + + +.

Séro-diagnostic leptospirose : ictéro-hémorragiæ faiblement positif au 1/10^e.

Pomona, Canicola, Grippa Typhosa : négatif.

B.W. - K. - V.D.R.L. : négatifs.

25-2-55 : Urine : pas d'albuminurie.

Cytologie : nombreuses cellules épithéliales, quelques leucocytes.

Pigments biliaires : + + +.

1-3-55 : Deuxième séro-diagnostic des leptospires : négatif.

3-3-55 : Prothrombine 100 %.

On commence à ce jour un traitement quotidien de 150 mg. de Cortisone.

5-3-55 :

Protéines : 78. S/G = 1.

Bilirubine directe : 34.

Bilirubine indirecte : 48.

Hanger : + + +.

Mac Lagan : 29 U.

Cholestérol : 2,65 %.

Glycémie : 0,63.

8-3-55 : On arrête le traitement cortisonique en raison de l'apparition d'un œdème pré-tibial et d'une tachycardie à 120, sans modification de la tension artérielle. Il faut d'ailleurs noter qu'avant le traitement il y avait eu une remontée de la prothrombine et une chute de la bilirubine.

9-3-55 :

Bilirubine totale : 13.

Prothrombine : 69 %.

Protéines : 74. S/G = 1,11. Urée : 0,25.

Cholestérol : 2,80 %.

Hanger : ++.

Mac Lagan : 16 U.

Après l'arrêt du traitement cortisonique, on note donc encore une amélioration de la bilirubinémie que l'on hésite cependant à rattacher au traitement étant donnée la chute qui avait précédé le traitement cortisonique.

La poussée œdémateuse disparaît rapidement et la malade quitte le Service le 14-3-55 pratiquement guérie.

OBSERVATION VII

(Docteur Muller)

M. Guill..., 61 ans.

Entre à l'Hôpital de Bellevue, à Saint-Etienne, le 8-5-55, pour un ictère apparu le 1-5.

Dans ses antécédents, on relève :

— un ictère infectieux en 1945, au cours d'une épidémie, survenu sans syndrome douloureux de l'hypocondre droit, guéri en trois semaines.

— une hypertension artérielle, fortuitement découverte en 1945, est toujours bien supportée.

— il est traité depuis sept ans pour un eczéma récidivant.

— le malade n'a jamais eu de crises de colique hépatique, il nie tout éthylysme.

L'affection pour laquelle il est hospitalisé a débuté il y a huit jours par un ictère constitué progressivement avec urines très foncées et selles décolorées. Pendant deux à trois jours avant l'apparition de l'ictère, le malade a présenté des frissons le soir, la température n'a pas été prise. Il ne signale aucun trouble évoquant l'embarras gastrique.

A l'entrée : l'ictère est intense et généralisé, il s'accompagne d'un prurit supportable, n'empêchant pas le sommeil, mais nécessitant des calmants ; il n'est pas généralisé.

La température est à 37°8 et ne montera guère au-dessus de 37°5, par la suite.

Le foie déborde de trois travers de doigt les fausses côtes dans l'hypocondre droit et à l'épigastre ; il n'est ni dur ni douloureux. La vésicule biliaire n'est pas perçue.

La rate est palpable.

T. A. : 21/10,5.

Examens de laboratoire :

Hanger : ++.

Mac Lagan : 108 U. Meunier.

Rouge colloïdal : 1.

Bilirubine totale : 55.

— directe : 40.

— indirecte : 15.

Prothrombine : 100 %.

Protéines : 60. S/G = 1,2.

Phosphatases : 22 U. Roberts.

Cholestérol : 1,20 %.

On porte le diagnostic d'ictère par hépatite malgré le prurit, le taux des phosphatases, en raison du cholestérol à 1,20 et du trouble des réactions de floculation. On institue un traitement classique à base de vitamines du groupe B, vitamine C, protéolysat.

17-5-55 : Les épreuves biologiques orientent plus franchement vers le diagnostic d'hépatite :

Hanger : +++.

Mac Lagan : 152 U. Meunier.

Rouge colloïdal : 5.

Prothrombine : 100 %.

Protéines : 71. S/G = 0,9.

Cholestérol : 1,7.

Une ponction-biopsie (Dr Raoul Duval) révèle « l'existence au niveau des espaces portes d'une importante infiltration de cellules rondes, surtout de type lymphocytaire avec quelques cellules mononucléées se répandant dans le tissu environnant. Un certain nombre de cellules hépatiques sont augmentées de volume, à noyaux vésiculeux ou binucléés. Pas de zones de dégénérescence. Le pigment biliaire est très rare. Absence de stéatose et de tout aspect de cirrhose ».

1-6-55 : L'ictère est inchangé malgré une série de tubages duodénaux. Le foie et la rate restent perçus.

Hanger : +++.

Mac Lagan : 150 U. Meunier.

Rouge colloïdal : 3.

Prothrombine : 35 %.

Protéines : 86. S/G = 2.

Cholestérol : 2,8 %.

Un traitement à la cortisone est institué : à raison de 200 mg. les deux premiers jours, 100 mg. les jours suivants, malgré l'hypertension qui est surveillée quotidiennement.

7-6-55 : Après sept jours de Cortisone, la rate n'est plus perceptible, le foie a diminué de volume, l'ictère est beaucoup plus pâle.

Hanger : négatif.

Mac Lagan : 54 U. Meunier.

Rouge colloïdal : 0.

Prothrombine : 100 %.

Protéines : 81. S/G = 1,3.

Cholestérol : 3,15 %.

Le 14-6-55 : L'ictère a presque disparu, foie et rate ne sont pas perçus. Excellent état général avec reprise de l'appétit. Pas de modification du chiffre tensionnel. Diurèse autour de 2 litres.

Le 16-5-55 : Le malade présente brusquement un délire de type mystique avec agitation intense, qui se calme en quelques heures après l'arrêt de la Cortisone.

Mais le soir même, il est dans le coma avec température à 38°. T. A. à 17/9. Une perfusion de sérum glucosé contenant 20 gr. de glutamate de calcium met rapidement fin à cet état et le lendemain le malade présente une crise polyurique intense de 4 l. 500.

Le 17-6-55 :

Hanger : négatif.

Mac Lagan : 78 U. Meunier.

Bilirubine totale : 50.

Prothrombine : 29 %.

Protéines : 80. S/G = 1,3.

Cholestérol : 3,45 %.

On met l'accident psychique sur le compte de la cortisone et l'on estime que l'arrêt brusque de cette dernière pourrait être à l'origine du coma succédant au délire.

On poursuit le traitement au glutamate de calcium par voie buccale jusqu'au 24-6. Le malade déjaunit définitivement vers le 20-6.

Le 24-6-55, l'examen clinique est négatif :

Hanger : négatif.

Mac Lagan : 65 U. Meunier.

Bilirubine totale : 20.

Protéines : 83. S/G = 1,1.

Prothrombine : 10 %.

Le malade quitte le service le 30-6 guéri.

Le 12-8-55, le malade est revu en excellent état général. Prise de poids de 6 kgs. Examen clinique : négatif.

Hanger, Mac Lagan : normaux.

Protéines : 66.

OBSERVATION VIII

(Docteur Vachon)

Mme Guy..., 64 ans.

Hospitalisée dans le service du Docteur Vachon, à l'Hôpital de l'Antiquaille pour ictère avec douleurs de l'hypocondre droit.

— Alors qu'elle souffrait depuis vingt ans de crises de coliques hépatiques, cette malade a subi en 1935 une intervention chirurgicale, son bulbe duodénal était radiologiquement suspect.

A l'intervention, après L.M.S.O., le bulbe duodénal apparaît anatomiquement sain. Par contre, le chirurgien découvre des calculs cholédociens. Il n'est pas précisé si une cholécystectomie a été pratiquée.

A la suite de cette intervention, la malade est très soulagée, et, à condition de suivre un petit régime évitant les aliments indigestes, elle ne présente pas de douleurs digestives.

— Au printemps 1955, apparaissent des céphalées et des vertiges, la T. A. est à 14 puis 18. La malade est asthénique, mais conserve un bon appétit. Tous ces troubles sont mis sur le compte d'une intoxication par l'oxyde de carbone. La cause de l'intoxication est supprimée et les divers troubles disparaissent.

L'histoire actuelle débute vers le 15 août : après 48 heures d'une température entre 38° et 39°, sans frissons, accompagnée d'une douleur sourde et peu intense de l'hypocondre droit et de la région épigastrique, s'installe progressivement un ictère, avec décoloration des selles, urines foncées, sans oligurie, prurit intense. L'ictère se stabilise au bout de deux ou trois jours, son installation marque le retour de la température à la normale. Il s'accompagne d'une asthénie et d'une anorexie importantes.

On ne relève aucune notion d'épidémie ni aucun traitement récent par injection intraveineuse.

A l'entrée, le 2-9-55, on note un ictère franc sans albuminurie. Il n'existe pas de bradycardie. Le foie est un peu gros. Ni la vésicule biliaire, ni la rate ne sont perçues. Il existe des taches ecchymotiques sur les membres inférieurs surtout au niveau des cuisses. Le signe du lacet est légèrement positif.

Le début fébrile de la maladie, sans douleurs et dans l'ensemble assez aigu, fait admettre l'hépatite que confirment les examens du laboratoire :

H.V.D.B. directe : ++.

H.V.D.B. totale : 25 U.

Urée : 0,20.

Hanger : ++.

Mac Lagan : 4 U.

Protéines : 73. S/G = 1,21.

G.R. : 4.220.000. G.B. : 5.600.

— Formule leucocytaire :

Polynucléaires 78.

Lymphocytes 11.

Grands lymphocytes 1.

Monocytes 10.

Hb : 82. V.G. : 0,90. Plaquettes : 210.000.

B.W., K., V.D.R.L. : négatifs.

Réaction de Paul et Bunnell - Séro-diagnostic des leptospires - Séro-diagnostic TAB : négatifs.

Il s'agit donc d'un ictère par hépatite persistant depuis trois semaines, que l'on traite par dycholium, méthionine et tubage duodénaux en séries. On y associe bientôt l'auroéomycine qui provoque au bout de trois jours des vomissements nécessitant son interruption.

8-9-55 :

Cholestérol : 2,50 %.

12-9-55 :

Urée : 0,25.

Glycémie : 0,91.

Polypeptides, index tyrosine = 50 mg. par litre.

13-9-55 : Cytologie urinaire : nombreux cylindres hyalins, quelques cylindres granuleux, nombreux leucocytes altérés. Flore microbienne abondante. Cellules épithéliales.

Albumine : 1 gr.

28-9-55 :

H.V.D.B. directe : +.

H.V.D.B. totale : 8,5 U.

Mac Lagan : 2,4 U.

Hanger : négatif.

Prothrombine : 90 %.

Protéines : 75. S/G = 1,08.

Phosphatases : 28 U.R.

Urines : pas d'albumine.

Le 29-9-55 : La malade, tout en allant mieux, reste jaune et subfébrile (35°5 le soir). Son foie est un peu gros, non induré ; la rate n'est pas perçue.

On décide de lui administrer du Cortancyl à raison de 10 mg. par jour.

Le 7-10-55 : La malade a reçu pendant huit jours deux comprimés de Cortancyl, soit 10 mg. par jour. Elle est subictérique, mais a encore déjauni. Le traitement n'a donné lieu à aucun incident. Son action a été nette, surtout sur l'appétit et les forces. La malade, depuis, est apyrétique et sa courbe thermique est plus régulière, mais déjà avant ce traitement, la courbe avait tendance à se stabiliser.

ANALYSE DE NOS OBSERVATIONS

1° Effet sur les signes généraux.

L'effet le plus frappant et le plus rapide, porte sur les modifications de l'état général des malades traités.

Deux de nos observations (obs. 1 et 2) concernent des femmes âgées présentant un ictère prolongé, accompagné de troubles impressionnants de l'état général ; asthénie profonde, anorexie et amaigrissement chez l'une ; état de torpeur et de prostration faisant redouter l'apparition d'un coma, chez l'autre.

Ces symptômes ont disparu dès le deuxième jour de traitement par la cortisone, transformant du tout au tout en 48 heures un tableau clinique grave.

L'observation 4 est plus difficile à juger ; l'emploi de la cortisone était, en effet, doublement indiqué puisqu'il s'agissait d'une hépato-néphrite sévère, avec oligurie accentuée, azotémie à 1,10 et état subcomateux chez une malade atteinte d'une maladie d'Addison grave. Si l'on peut admettre que la cortisone, associée à la désoxycorticostérone a agi sur l'insuffisance surrénale aggravée par l'hépto-néphrite intercurrente, il n'en est pas moins vrai que les symptômes de cette dernière ont été remarquablement et rapidement influencés par le traitement hormonal.

Dans l'observation 2, l'aggravation du tableau clinique a coïncidé avec une élévation à 39° de la température, qui a cédé en 24 heures à la cortisone. L'arrêt de celle-ci a été suivi immédiatement d'une nouvelle élévation thermique, qui a cédé à nouveau à la reprise du traitement.

Dans l'observation 3, une température subfébrile à 37°7-37°8, qui témoignait, au cours d'un ictère infectieux prolongé, de la persistance d'une hépatite évolutive, a disparu dès le début du traitement cortisonique.

Dans l'observation 7, la courbe thermique irrégulière se normalise par la cortisone.

Observations	1		2		3		4		5		6		7	
Durée de traitement par cortisone	Mme Jou... 19 jours		Mlle Tiss... 16 jours		Mme Tor... 28 jours		Mme Roch... 13 jours		M. Du... 8 jours		Mme Lab... 5 jours		M. Guill... 15 jours	
Dose totale	1.925 mg. Avant trait. — Après trait. —		2.600 mg. Avant trait. — Après trait. —		3.225 mg. Avant trait. — Après trait. —		1.250 mg. Avant trait. — Après trait. —		700 mg. Avant trait. — Après trait. —		750 mg. Avant trait. — Après trait. —		1.700 mg. Avant trait. — Après trait. —	
Prothrombine	55 90		75 110		100 140		62 130		95 105		100 69		35 100	
Bilirubinémie totale.	25 1		10 3		19 1		37,6 6,7		36,5 13		82 17		55 50	
Réaction de Mac Lagan.	20 6		7 5		9 4		12,8 5		2,5 3		29 16		150 78 U.M. U.M.	
Réaction de Hanger.....	+++++ +		+++++ +		+++++ +		+++++ ±		0 0		+++ ++		+++ —	
Protéines totales	87 66		63 68		68 61		70 72		78 74		86 81		80 80	

2° La diurèse.

La diurèse est également favorablement influencée dans la majorité des cas et l'augmentation de la réabsorption hydrique tubulaire compense la rétention sodique. Une de nos malades (obs. 1) a cependant présenté des œdèmes passagers des membres inférieurs qui ont cédé rapidement aux diurétiques mercuriels. Ce syndrome ictéro-œdémateux bénin provoqué par le traitement cortisonique ne s'expliquait par aucun trouble apparent du fonctionnement rénal.

Dans l'observation 6, les œdèmes des membres inférieurs joints à une tachycardie à 120 nous obligèrent à cesser le traitement.

3° L'effet sur l'ictère.

Il est plus lent et difficile à juger chez tous nos malades, cependant la régression d'un ictère prolongé, immuable depuis plusieurs semaines, a été observée dans un délai relativement rapide de 10 jours à 3 semaines en moyenne.

4° Effets sur les réactions de laboratoire.

Nos constatations personnelles sont présentées dans le tableau synoptique ci-contre.

Nous constatons que les effets les plus constants du traitement cortisonique portent sur la bilirubinémie, le taux de prothrombine et la réaction de Hanger. La réaction de Mac Lagan est seulement améliorée. L'observation 7 nous montre la perturbation rapide des différents examens consécutive à l'arrêt brusque de la cortisone.

L'observation 8 est la seule où nous ayons utilisé le cortancyl ; c'est pourquoi nous avons voulu la commenter à part. Elle nous montre que le cortancyl réalise les mêmes effets cliniques que la cortisone. Sur le plan biologique, nous ne pouvons conclure d'une manière formelle étant donné qu'une nette amélioration était déjà obtenue avant le début du traitement. Cette médication n'a donné lieu à aucun incident, l'avenir nous apprendra si l'on peut la substituer à la cortisone avec les mêmes succès thérapeutiques.

ANALYSE DES RÉSULTATS OBTENUS A TRAVERS LA LITTÉRATURE

Tous les auteurs s'accordent à reconnaître l'action spectaculaire des hormones corticales sur les signes généraux, qu'il s'agisse de l'anorexie ou de l'asthénie psychique et physique. Cette sensation de « mieux être » apparaît toujours rapidement. Rifkin, entre autres, estime que cette action expliquerait en grande partie le bénéfice que les malades retirent du traitement hormonal. Elle permettrait, en effet, d'alimenter largement des sujets amaigris par quatre ou cinq semaines de sous-alimentation.

C'est surtout au sujet de l'action biologique que les travaux étrangers apportent des faits intéressants :

1° Bilirubinémie.

Dans toutes les observations d'ictères prolongés, les auteurs font état du retour à la normale de la bilirubinémie lors de la guérison. Sborov note que cette épreuve est la dernière à revenir à la normale et il en fait le test d'arrêt du traitement. Il souligne aussi sa chute brutale trois à quatre jours après le début de la thérapeutique.

Cette notion a été reprise par Solem et Olsen. Ils en font, joint à l'augmentation parallèle du taux de prothrombine, un élément de diagnostic différentiel entre ictère par hépatite et ictère par rétention.

Dans ce dernier cas, en effet, ils n'ont jamais constaté de modifications de la bilirubine et du taux de prothrombine. Leur technique consiste à injecter pendant quatre jours, quotidiennement, 25 mg. d'A.C.T.H. dilués dans un litre de sérum glucosé à 5 % en perfusion intraveineuse lente. La chute brutale de la bilirubine et l'élévation importante du taux de prothrombine signeraient l'existence d'une hépatite.

2° Pigments biliaires dans les urines.

Les auteurs se sont peu attachés à rapporter les variations de la pigmentation urinaire au cours du traitement hormonal. Une étude systématique de Sborov justifie dans une certaine mesure cette attitude négative. En effet, la disparition des pigments dans les urines précède largement le retour à la normale de la bilirubinémie. Et si cette notion, a valeur d'argument lorsqu'on cherche à prouver l'efficacité de la méthode, elle ne peut être considérée comme un critère de guérison définitive, mais seulement comme un élément favorable dans l'évolution de la maladie.

3° Tests de floculation.

Les plus grandes divergences règnent à propos des tests de floculation. Sborov distingue entre le thymol test qui, dans ses observations, revient à la normale et la céphaline cholestérol qui est peu influencée par la thérapeutique. Nos observations apportent des résultats exactement opposés.

Rifkin note une amélioration parallèle des deux tests et même une négativation en un temps remarquablement court. « Ces faits, dit-il, contrastent avec la persistance de l'élévation des chiffres du thymol test et de la céphaline cholestérol chez de nombreux malades longtemps après leur amélioration clinique, lorsqu'on emploie les agents thérapeutiques habituels. »

Ducci n'obtient aucune modification rapide des tests de floculation par la cortisone. Il rappelle à ce propos, une étude qu'il fit en 1953 sur le "post-hepatitis syndrom". « On sait, déclare-t-il, que le retour à la normale des réactions de floculation se fait au bout d'un temps variable, généralement long, et qu'il est indépendant de la guérison clinique et de l'évolution ultérieure. »

Devant tant de faits opposés, il est difficile de prendre parti. Il semble qu'on puisse espérer une amélioration des tests au cours du traitement hormonal de l'ictère prolongé, sans que leur positivité en fin de traitement soit un élément absolu de mauvais pronostic, lorsque la bilirubinémie est redevenue normale.

4° Protéines du sérum.

Dans le domaine des protéines du sérum, il existe peu de travaux d'ensemble. Nos observations sur ce chapitre nous montrent peu de variations, car le chiffre des protéines totales était assez satisfaisant au début de la maladie. Il semble que ce soit au chapitre de l'ictère cirrhogène et de l'ictère grave que l'on doit envisager l'action des hormones sur le taux des protéines totales et de leurs différentes fractions.

5° Taux de prothrombine.

Presque toutes nos observations montrent après traitement un retour du taux de prothrombine au voisinage de la normale. Notre observation 6 montre cependant qu'il ne s'agit pas là d'une règle immuable. Ces données se trouvent confirmées par les observations de Rifkin et le travail de Solem et Olsen.

Cosgriff rapporte un raccourcissement du temps de coagulation sous l'effet de l'A.C.T.H. et de la cortisone ; il rend ainsi compte de l'action thrombosante de ces drogues. Depuis Eisenmenger, plusieurs auteurs ont cité la thrombose comme complication de l'hormonothérapie surrénale. Nous en avons un cas dans notre observation 2.

Russek et Zohman reconnaissent l'augmentation de la coagulabilité sanguine au cours de l'emploi de l'A.C.T.H. et de la cortisone. Cependant, chez 86 sujets soumis à la cortisone au cours d'affections cardio-vasculaires, ils n'observent aucun accident de thrombose. Au cours du traitement des ictères, Arcos Perez ne note pas de modification du taux de prothrombine.

Les exemples d'action inverse hypocoagulante sont aussi nombreux. Bonnamy et Van Cauwenberge, chez le rat, observent par corticothérapie une stimulation médullaire précoce et passagère portant sur les mégacaryocytes, mais qui ne correspond nullement à une augmentation du taux des plaquettes dans le sang circulant et qui entraîne une inhibition importante de leur adhésivité. Mac Graw et Marquis, traitant des malades porteurs d'une thrombose par l'A.C.T.H., notent une diminution du taux de prothrombine.

Cheymol et Leroux, dans une étude d'ensemble de l'action des hormones corticales sur l'hémostase, utilisant des doses de 25 à 50 mg. d'A.C.T.H., par voie sous-cutanée, obtiennent des résultats très variables. Ils concluent à la perturbation tantôt en plus, tantôt en moins du taux de prothrombine ; ceci, dans des limites assez étroites pour ne pas modifier la coagulation globale chez des sujets sains.

Chez des sujets malades ils observent les résultats suivants : « Quand l'activité prothrombique est abaissée au début du traitement (17 obs.) elle évolue de façon imprévisible. Dans le cas des petits hépatiques (9 obs.) elle revient rapidement à la normale (8 cas) et même au-dessus (1 cas), mais si le traitement est prolongé plus de huit jours, elle peut subir une baisse secondaire plus ou moins importante (4 obs.). Quand le trouble initial de l'activité prothrombinique est important, il a peu tendance à la réparation, parfois, au contraire, on assiste à une aggravation rapide. » Selon ces auteurs, dans l'ensemble, les hormones corticales auraient plutôt tendance à diminuer légèrement le taux de prothrombine.

Dans ce chapitre encore, les données rapportées par différents auteurs apparaissent contradictoires. Nous ne pouvons que préconiser la mesure fréquente du taux de prothrombine au cours du traitement hormonal des ictères par hépatite.

6° Ponctions-biopsies.

Evans, Johnson, entre autres, pratiquent des ponctions-biopsies systématiques avant et après le traitement hormonal des ictères bénins. Plus rares sont les observations d'ictères prolongés où des ponctions-biopsies ont été pratiquées avant et après traitement d'une manière systématique. Ceci s'explique par le fait que bien souvent une baisse du taux de prothrombine n'autorise pas cet examen, du moins, avant le traitement.

Arcos Perez, dans un cas d'ictère prolongé, n'observe pas de modifications histologiques sous l'influence de la cortisone, Sborov dans « quelques cas » en arrive aux mêmes conclusions. Gelin, par contre, apporte deux observations où l'amélioration histologique fut indiscutable. Elles concernent toutes deux des ictères persistant depuis deux mois non aggravés.

En conclusion, il semble que **tout ictère infectieux prolongé au delà de quatre à cinq semaines constitue une indication d'hormonothérapie surrénale.** Le taux de bilirubine et de prothrombine dictera la durée du traitement, en dehors de toute complication. Les réactions de floculation, le dosage des protéines et de leurs différentes fractions, le taux du cholestérol seront intéressants à suivre dans la mesure du possible. La ponction-biopsie du foie sera utile pour apprécier le caractère anatomiquement plus ou moins évolutif de l'hépatite ; elle aidera, de plus, à faire le bilan des séquelles en fin de traitement. On s'efforcera donc de la pratiquer chaque fois que le malade y consent et que son état le permet.

CHAPITRE II

ICTÈRES INFECTIEUX PROLONGÉS CHOLOSTATIQUES

Notre observation 3 concerne une forme cholestatique d'hépatite prolongée, persistant depuis sept semaines, ayant résisté aux thérapeutiques classiques y compris les tubages duodénaux, huit jours de corticothérapie suffisent à améliorer cet ictère traînant et la rétrocession est complète en quinze jours.

L'efficacité des hormones corticales dans cette forme d'hépatite est assez unanimement reconnue dans la littérature.

Lebon et Gelin rapportent une observation d'hépatite cholestatique typique dont l'ictère durait depuis cinq mois ; ils en attribuent la guérison à la cortisone, mais celle-ci n'a été donnée qu'à titre post-opératoire après une cholécystostomie, aussi cette observation n'est pas strictement valable.

Sborov rapporte 6 observations d'hépatite cholestatique traitées avec succès par l'A.C.T.H. en perfusion intraveineuse. « Ces malades, dit-il, présentaient un ictère foncé, du prurit, une augmentation des phosphatases alcalines et de la cholestérolémie. Les tests de floculation étaient normaux. Des ponctions-biopsies du foie pratiquées chez 5 malades montraient les signes habituels de l'hépatite virale avec une prédominance des thrombi biliaires. La maladie évoluait depuis quatre semaines à six mois lorsque le traitement hormonal fut mis en train. » Fidèle à sa technique, Sborov poursuit l'A.C.T.H. jusqu'au retour de la bilirubinémie à la normale, ce qui explique la durée des traitements. (Pour trois de ses malades, respectivement 45, 30, et 45 jours.)

Mais il affirme que l'amélioration apparut quelques jours après le début du traitement. L'intérêt de cette publication réside dans le fait que les 6 malades furent à nouveau examinés six mois après leur départ de l'hôpital et qu'ils se trouvaient alors en parfaite santé, sans qu'aucune rechute ne fût survenue dans l'intervalle.

Au cours du colloque organisé par Caroi, **Froelich** rapportait 3 observations analogues où la cortisone avait donné des résultats spectaculaires. **Cattan** rapportait l'observation d'une femme précédemment opérée de calculs du cholédoque, puis de rétrécissement mitral, hospitalisée pour un ictère datant de trois mois, avec gros foie et épreuves biologiques à peine perturbées. Les tubages ramenaient de la bile mais ne guérissaient pas l'ictère. L'action de la cortisone a ors donnée fut étonnante : la malade était transformée en 48 heures et déjàunissait rapidement après cinq à six jours de cortisone.

Dans ce même colloque **Fauvert** se montrait partisan de la méthode classique : tubages duodénaux en séries et serum glucosé qui lui avaient toujours donné d'excellents résultats.

Il semble que l'on peut joindre l'hormonothérapie à l'arsenal thérapeutique de l'hépatite cholestatique. En pratique elle tire ses indications absolues des échecs du tubage ou de son refus par le malade. Dans tous les cas il semble qu'on puisse la tenter puisque, lorsqu'elle est efficace, c'est dès les premiers jours du traitement qu'on observe une amélioration spectaculaire.

CHAPITRE III

ICTÈRES PROLONGÉS CIRRHOGÈNES

I. — OBSERVATION

M. Blac..., 67 ans.

Entre à l'Hôpital de l'Antiquaille dans le Service du Docteur Vachon, pour ictère le 28-11-54. On relève dans ses antécédents :

— à 13 ans, une typhoïde grave.

— à 44 ans (1932), découverte d'une glycosurie pour laquelle aucun traitement n'est prescrit. Depuis 1939, il est traité à l'insuline avec deux fois 15 U. d'I.P.Z.

— la notion d'éthylisme est apportée par la famille.

L'histoire actuelle débute vers le 30-10-54 par l'apparition progressive d'un ictère franc avec urines foncées, sans signes infectieux, ni troubles digestifs. Par contre, il existe du prurit, et une asthénie avec amaigrissement de 6 kg. en quinze jours.

A l'examen, foie dur, lisse, débordant de 3 travers de doigt les fausses côtes. La rate n'est pas perçue. Il n'existe ni œdème, ni ascite. Signe du lacet : positif. T.A. : 19/10.

12-11-54 :

Glycémie : 4,50 (malgré 20 U. d'insuline ordinaire, et 20 U. d'I.P.Z. par jour).

R.A. : 57 volumes.

Urines : sels biliaires : +++.

pigments biliaires : + + +.

13-11-54 :

Glycémie : 3,70.

Bilirubine : directe : + + + +.

totale : 30 U. H.V.D.B.

Hanger : + + + +.

Prothrombine : 100 %.

Phosphatases : 4,7 Unités Roberts.

Cholestérol : 3,33 %.

16-11-54 : Séro-diagnostic des leptospires : négatif.

Après un mois d'évolution, le malade entre dans le service, le 28-11-54 :

Glycémie : 2,40. Glycosurie : traces.

Bilirubine totale : 85 U.

Hanger : + + + +. Mac Lagan : 5,7 U.M.L.

Prothrombine : 75 %.

Phosphatases : 11 U.R.

Protéines : 79. S/G = 1,25.

Urines : sels biliaires : 0.

pigments biliaires : + + + +.

L'hépatite paraît probable, chez un malade ayant un foie touché par un éthyisme ancien. On fait quelques réserves pour une rétention à cause de l'intensité du prurit, de la relative conservation de la prothrombine au début, du taux un peu élevé du cholestérol et enfin de la progression du taux des phosphatases.

Un tubage duodénal est techniquement impossible. Mais le 7-12-55 :

Phosphatases : 5 U.R.

Cholestérol : 1,70 ‰.

Bilirubine totale : 110 U.

L'hépatite semble vraisemblable et le 8-12-54, on commence un traitement à l'A.C.T.H., 40 mg. les deux premiers jours, puis 50 mg. les treize jours suivants.

Le 14-12-55 : Prothrombine : 100 %.

Le 15-12-54 : Ponction-biopsie (Dr Guichard) : « Fragment de moyenne importance, sans cirrhose ni stéatose. Pas d'épithélioma visible. Il existe quelques îlots inflammatoires à polynucléaires des espaces portes et de très nombreux thrombi biliaires entre les travées hépatiques. »

16-12-54 :

Glycémie : 1,83. /

Protéines : 64. S/G = 1,20.

25-12-54 : Ce matin, le malade accuse une polydipsie importante avec polyurie. Il semble bien que l'on doit attribuer à l'A.C.T.H. la responsabilité de cette aggravation brutale des signes cliniques diabétiques. On stoppe la médication.

28-12-54 :

Glycémie : 3 gr.

Glycosurie : 11,10 ‰. 23,30 en 24 heures.

4-1-55 : Glycémie : 1,22. Glycosurie : 0.

7-1-55 : En raison d'une baisse visuelle récente, on fait pratiquer un examen de F.O. : rétinite diabétique importante avec nombreuses hémorragies et exsudats.

10-1-55 : Prothrombine : 88 %.

26-1-55 : Glycémie : 1,10. Glycosurie : 0.

14-2-55 : L'ictère se prolonge maintenant depuis 3 mois $\frac{1}{2}$. L'état du malade se maintient cependant, son prurit diminue légèrement et on a l'impression que sa pigmentation a tout de même diminué. Une amélioration biologique apparaît :

Bilirubine directe : 21 U.

Hanger : + + +. Mac Lagan : 4,5 U.

Phosphatases : 14 U.R.

Cholestérol : 3,20 ‰.

Une laparoscopie montre un foie qui n'est pas un foie de cholostase, mais plutôt un foie d'hépatite cirrhogène ; la vésicule est petite, on n'a pas vu de masse suspecte à son contact. On ne pratique pas de ponction-biopsie.

7-3-55 : Le malade frappe ce matin-là par un état de somnolence. On note la régression du volume du foie qui n'est pratiquement plus palpable actuellement. On se demande s'il s'agit d'une complication diabétique ou d'une complication hépatique. A l'examen, on trouve un réflexe de Babinski, en extension.

Mais la glycémie est à 1,38, la R.A. est à 44 vol., par contre, l'azotémie est à 0,75.

Cet état de somnolence disparaît le lendemain.

19-3-55 :

Bilirubine totale : 21,5 U.

Phosphatases : 11,75 U.R.

21-3-55 : On a l'impression que l'état du malade reste stationnaire. Son taux de bilirubine ne se modifie plus et son foie déborde aujourd'hui dans le creux épigastrique de 3 travers de doigt. On ne note ni grosse rate, ni ascite. On porte cependant le diagnostic d'hépatite subaiguë cirrhogène.

Le malade est revu au mois de septembre 1955, son diabète est stabilisé, mais l'ictère et le prurit persistants, l'apparition d'une ascite confirme le diagnostic d'ictère cirrhogène.

Ce malade, chez lequel le diagnostic d'ictère cirrhogène fut porté tardivement sur les données de l'évolution clinique et de la laparoscopie, n'a pu malheureusement bénéficier d'un long traitement à l'A.C.T.H. Cependant, après quinze jours d'A.C.T.H. (dose totale 730 mg.) et une fois enrayée la reprise évolutive d'un diabète concomitant, le taux de la bilirubine était passé de 110 à 21 Unités Van den Bergh. Il faut reconnaître que le deuxième examen fut pratiqué 1 mois $\frac{1}{2}$ après l'arrêt de l'A.C.T.H. En tout cas, l'évolution cirrhogène de l'ictère n'a pu être enrayée.

II. — REVUE DE LA LITTÉRATURE

Cattan, Carasso et Libeskind traitent 3 cirrhoses post-ictériques par la cortisone. Leurs résultats sont les suivants : cliniquement, ils assistent chez les trois malades à une reprise très nette de l'état général et de l'appétit. Une malade sort en quatre jours d'un coma avec troubles neurologiques diffus.

L'ictère est considérablement influencé, surtout chez deux malades dont l'affection a évolué pendant plusieurs mois. L'une d'elles a vu sa jaunisse disparaître en huit jours.

Chez deux malades enfin, ascite et œdème ont totalement disparu très vite sous l'influence du traitement. Dans le troisième cas, cependant, la fonte de l'anasarque a été moins complète et à l'autopsie il persistait une ascite de 2 à 3 litres.

Biologiquement, les résultats sont moins nets : l'amélioration porte surtout dans un cas sur la baisse des gamma-globulines à l'électrophorèse.

Histologiquement, Cattani remarque la nette diminution de l'infiltration cellulaire.

Mais dans les trois cas, après une survie de 2 à 4 mois, la mort est survenue.

Sborov a traité 13 cas d'ictères cirrhogènes par l'A.C.T.H. intraveineux à des doses variant entre 200 mg. en dix jours et 2.400 mg. en trente jours. Il n'a pas publié ses observations en détail, mais rend seulement compte des résultats globaux. Il note les mêmes effets cliniques que Cattani ; du point de vue biologique, il insiste sur l'abaissement des gamma-globulines, du thymol, du kunkel et de la bilirubinémie. Il n'enregistre pas d'effets constants sur l'état du tissu hépatique à la ponction-biopsie.

Mais au bout d'un an, six de ses malades « continuaient à s'améliorer ».

Au cours du colloque de l'Hôpital Saint-Antoine sur l'hormonothérapie en hépatologie, plusieurs observations d'ictères cirrhogènes furent présentées avec des résultats divers.

Un certain nombre de précisions touchant le diagnostic histologique furent apportées. **Caroli** insiste sur les erreurs que l'on peut commettre lorsqu'on s'en tient aux données de la ponction-biopsie faite selon la technique habituelle, sans contrôle laparoscopique associé : elle peut n'intéresser qu'un nodule de régénération et montrer alors, même dans une forme gravissime, un parenchyme à peu près normal. Il est possible que l'unique ponction-biopsie pratiquée dans notre observation personnelle soit une illustration de cette erreur.

Cachera et Darnis, puis **Fauvert** précisent les caractères des hépatites prolongées qu'ils appellent « biologiquement actives ». Elles se définissent du point de vue histologique par le métamorphisme du collagène et des infiltrats lympho-plasmocytaires ; du point de vue biologique par une formule inflammatoire avec une

augmentation des bêta et des gamma-globulines et des réactions de floculations positives.

Fauvert rapporte 22 cas d'hépatites répondant à cette définition. Dix d'entre elles ont été traitées sans cortisone par des perfusions glucosées intraveineuses associées aux extraits hépatiques et à la vitamine B₁₂ ; les 12 autres cas ont reçu 200 mg. de cortisone par jour. Les résultats thérapeutiques sur ces deux séries parallèles ont été absolument identiques. Ils ont évolué soit vers la cirrhose de Mossé-Mallory-Marchand, soit vers la cirrhose cholangitique méta-ictérique, soit aussi vers la régression ou vers ce que Fauvert appelle la « cirrhose quiescente » : malades guérissant de leur ictère, mais conservant un gros foie et une grosse rate, dont la sclérose peut imprévisiblement rester non évolutive ou rechuter par la suite.

En somme, il semble que **dans les ictères prolongés cirrhogènes ou à potentialité cirrhogène, la cortisone ne soit guère plus efficace que la thérapeutique classique.** Elle peut être tentée, en particulier devant une hépatite « biologiquement évolutive ».

CHAPITRE IV

ICTÈRES GRAVES

TRAVAUX LYONNAIS

Nous rapportons ici une publication lyonnaise dont l'auteur, le Docteur Jeune, a bien voulu nous autoriser à faire état.

OBSERVATION

L'enfant P... Evelyne (obs. Pu 453), âgée de 6 ans $\frac{1}{2}$, est hospitalisée le 16 avril 1954 pour un état comateux survenu au septième jour d'un ictère infectieux.

Aucun antécédent notable.

Le 9 avril s'installe un syndrome infectieux, avec température à 38°5 et petits troubles digestifs, qui se prolonge cinq jours sans être influencé par l'administration de tifomycine. Le 15 avril, tandis que la fièvre cède, un ictère apparaît, net mais peu intense. L'état s'aggrave inopinément dans la nuit du 15 au 16, sans que rien n'ait laissé prévoir cette évolution. En quelques heures l'enfant tombe dans un état de torpeur, entrecoupé de phases d'agitation et de confusion, puis bientôt dans un coma véritable.

A l'entrée, l'enfant a perdu toute connaissance et est très agitée ; les lèvres et la langue sont sèches. La température est à 36°8. L'ictère a pris une teinte grisâtre.

Le foie ni la rate ne sont perçus.

T.A. : 9. Pouls : 148.

Signe du lacet positif au deuxième jour d'hospitalisation.

L'examen neurologique met en évidence une aréflexie cornéenne, un signe de Babinski bilatéral, des réflexes tendineux conservés faiblement aux membres supérieurs et inférieurs.

Avant la mise en route du traitement, quelques examens sont pratiqués rapidement, qui montrent l'importance des troubles humoraux au septième jour de la maladie :

- G.R. : 5.890.000.
- G.B. : 22.000.
- P.N. : 70.
- L. : 3.
- M.M. : 25.
- M. : 2.
- Hématocrite : 51 %.

Inogramme :

- Cl. : 3,53 Cc.
- R.A. : 70 volumes.
- K. : 5,4 mEq.
- Glycémie : 0,52 gr.
- Protéines : 61.
- Urée : 0,58.
- Osmolarité : 296 mEq.
- Prothrombine : 45 %.
- Tests hépatiques :
 - Hanger : + + + +.
 - Mac Lagan : 11,7.

Electrophorèse des protéines du sérum : chute considérable de l'albumine, augmentation importante des gamma-globulines. Diurèse : 300 cc. Le premier jour, malgré une perfusion intraveineuse de 1.500 cc. :

Albuminurie : 1 gr.

Cytologie urinaire : normale.

Le traitement mis en œuvre comporte :

— Une perfusion qui sera poursuivie trois jours, faite essentiellement de sérum glucosé auquel on ajoute des sels de K et Ca, Lobamine et Méthionine, vitamines K et C.

— Une thérapeutique symptomatique rendue nécessaire par l'agitation de l'enfant.

— Pénicilline : 2.000.000 U. par jour pendant 13 jours.

— L'hormonothérapie surrénale :

25 mg. d'A..CT.H. à l'entrée.

150 mg. de Cortisone I.M. pendant 3 jours.

100 mg. — — — 1 jour.

75 mg. — — — 3 jours.

50 mg. — — — 5 jours.

Soit une dose totale de 995 mg. en 12 jours.

L'effet de cette thérapeutique ne se manifeste pas d'une façon immédiate ni spectaculaire. Pendant 48 heures, la situation reste aussi impressionnante qu'à l'entrée. Il s'y ajoute un syndrome tétanique intense, avec raideur permanente des membres, crises de contractures paroxystiques cédant au calcium I.V., attitude de spasme carpo-pédal, signes de Chvostek et de Lust. Cependant un test de Sulkovitch pratiqué le 18 avril est nettement positif.

Au cours du troisième jour du traitement, l'enfant sort progressivement du coma ; elle commence à prendre facilement une alimentation liquide. Le quatrième jour, elle reconnaît ses parents, et le lendemain reprend un comportement normal. Les réflexes sont normaux et le signe de Babinski a disparu le troisième jour.

Parallèlement à cette amélioration, l'ictère des téguments et des muqueuses s'affirme, en perdant sa teinte grisâtre, et les urines sont beaucoup plus colorées dès le deuxième jour. La diurèse se déclenche le quatrième jour, puis oscille entre 500 et 700 cc. jusqu'à l'arrêt de la cortisone, qui provoquera une polyurie prolongée. La T.A. s'élève à 11,5/7,5 le 19 avril, et en fin de traitement cortisonique à 13/8.

Après quatre jours de corticothérapie apparaissent des œdèmes importants des membres inférieurs, des lombes, de la face, puis une légère lame d'ascite, et une augmentation progressive du volume du foie qui déborde le rebord costal de 4 travers de doigt, paraît dur, à bords tranchants. Ces caractères ont pu faire craindre une évolution cirrhogène. Mais à l'arrêt du traitement hormonal, cette hépatomégalie a rétrogradé rapidement, de même que les œdèmes.

L'évolution fut aussi marquée par une suppuration importante au niveau de la plaie de dénudation veineuse.

Enfin, même après la fin de cet épisode infectieux, la température resta franchement subfébrile, autour de 38°, résistant à divers antibiotiques, accompagnée d'une V.S. à 65 %. La reprise de la cortisone, 50 mg. par jour pendant quatre jours, fait céder immédiatement ce fébricule. Il réapparaît avec la cessation de la corticothérapie et persistera près de quatre mois.

L'évolution biologique fut suivie par des examens successifs :

— Le 18-4 :

Ionogramme :

Hématocrite : 45 %.

R.A. : 55,7 volumes..

Glycémie : 3,30.

Urée : 0,25.

K. : 4,2 mEq.

— Le 22-4 :

Prothrombine : 105.

Protéines totales : 55.

S./G. : 1,62.

Mac Lagan : 10,4.

Hanger : ++++.

— Le 12-5 :

Mac Lagan : 5.

Hanger : ++.

Gros : négatif.

— Le 3-6 :

Mac Lagan : 5.

Hanger : ++.

— Le 2-9 :

Mac Lagan : 5,9.

Hanger : —.

Le 2 mai, ponction-biopsie du foie dont l'examen histologique (Dr Plauchu) montre : stéatose diffuse importante, composée de toutes petites vésicules. Traces négligeables de sclérose périportale, légèrement inflammatoire en plein parenchyme, loin des espaces portes. Très grande variabilité des noyaux cellulaires. L'enfant est revue en septembre, complètement guérie.

Il faut noter enfin qu'un frère de notre malade a présenté en même temps qu'elle une hépatite ictérogène dont l'évolution fut absolument bénigne.

L'auteur accompagne cette observation des commentaires suivants :

« Le succès de la thérapeutique ne fut pas immédiatement spectaculaire ; mais peut-être le réveil de la conscience fut-il retardé par les médications calmantes qui avaient été administrées. Car, par ailleurs, les signes neurologiques s'améliorèrent et l'ictère s'atténua dès le deuxième jour.

Si la transformation de l'aspect clinique est rapide, les tests biologiques demeurent bien plus longtemps perturbés. Ils ne se normalisent qu'au bout de cinq mois. Nous regrettons de n'avoir pu répéter à cette date l'électrophorèse des protéines, qui était aussi anormale le 29 avril qu'à l'entrée.

Les lésions histologiques n'ont pu être étudiées qu'à une phase tardive, du fait de l'abaissement du taux de prothrombine. Même alors, six semaines après le début de l'hépatite, le parenchyme présente d'importants signes de souffrance : anomalie nucléaire, stéatose diffuse. Mais on ne relève aucun foyer de nécrose cellulaire.

La thérapeutique hormonale fut compliquée par un épisode infectieux apparu malgré des doses importantes de pénicilline et surtout par un syndrome de rétention hydro-sodique dont la résolution fut d'ailleurs rapide.

Il faut enfin relever la discordance entre l'évolution très bénigne d'une hépatite chez le frère de notre malade et l'évolution simultanée d'un ictère grave chez elle. Nouvel exemple de la difficulté du pronostic de toute hépatite infectieuse et de l'importance d'un traitement sévère dans tous les cas. »

REVUE DE LA LITTÉRATURE

Ducci et Katz furent les premiers à rapporter deux observations d'ictères graves guéris par la cortisone :

— la première concernait un jeune homme de 20 ans hospitalisé pour coma hépatique, installé quatre jours après l'apparition d'un ictère avec température à 40°.

A l'entrée, le malade est dans un coma complet avec température à 37°, foie de un travers de doigt, rate palpable, T.A. 15/8, ictère intense.

La glycémie et l'urée sanguine sont normales. La bilirubine totale à 21,2 mg. %, cholestérol total à 0,96, réactions de floculation très positives, rouge colloïdal à 5, prothrombine à 14 %. Protéines totales 4,67, albumine à 36, mais à l'électrophorèse absence d'alpha-globulines, bêta-globulines à 5,4 et gamma-globulines à 25,7.

Deux jours après l'entrée, on administre 500 mg. de cortisone et huit heures plus tard, le malade est conscient. Le traitement est poursuivi à raison de 1.500 mg. au total le premier jour, 550 mg. le deuxième, 500 mg. le troisième, puis 100 mg. du quatrième au dixième jour et 50 mg. jusqu'au seizième jour. Au total, 3.725 mg.

L'amélioration progresse très rapidement et au cinquième jour, le malade est psychologiquement normal et jouit d'un excellent appétit. Le foie augmente de volume, puis reprend progressivement des dimensions normales.

Sept jours après l'arrêt du traitement, la bilirubine totale est à 4,4, le cholestérol à 2,62, le thymol-test est négatif alors que la céphaline-cholestérol reste à + + + +. Le rouge colloïdal reste à 2 et la prothrombine est à 100 %. Il est intéressant de noter que dès le dixième jour du traitement, cette dernière était remontée à 70 %.

Les protéines totales sont à 71, l'albumine à 39,5 et à l'électrophorèse : alpha-globulines 4,7, bêta-globulines 12,8 et gamma-globulines 14.

Une ponction-biopsie pratiquée à la même date montre : « une architecture lobulaire et trabéculaire conservée, une multiplica-

tion cellulaire intense, une légère infiltration lymphocytaire et polynucléaire ; enfin une légère formation de fibres collagènes dans les espaces portes ; les cellules parenchymateuses apparaissent de grande taille avec cytoplasme clair et vacuolaire sans stéatose ».

Le malade quitte le service en bonne santé après 40 jours d'hospitalisation. Il est revu 1 mois, 2 mois, 3 mois et 7 mois plus tard, il allait bien, l'examen clinique et les examens de laboratoire étaient normaux.

Une deuxième ponction-biopsie 4 mois après la première, montre : « une architecture et des cellules du parenchyme normale, une légère prolifération de fibrocytes et quelques fibres collagènes dans les espaces portes ».

La deuxième observation de Ducci concerne un jeune homme de 16 ans, présentant un ictère catarrhal aggravé en 20 jours. Il est hospitalisé dans le coma hépatique. Le tableau clinique et biologique se calque sur le précédent avec un cholestérol à 0,91, un rouge colloïdal à 5, une prothrombine à 20 %, des protéines totales à 74 et à l'électrophorèse albumine à 31,7, alpha-globulines 0,5, bêta-globulines 1,5, gamma-globulines 40.

En neuf jours, le malade reçoit 3.800 mg. de cortisone, 100 mg. d'A.C.T.H. associés à la terramycine (500 mg. par jour) et à l'auréomycine (500 mg. par jour). La cortisone est administrée tantôt par voie intramusculaire, tantôt per os, l'A.C.T.H. en perfusion intraveineuse.

Le malade sort de son coma au bout de quatre jours et à la cessation du traitement son foie est redevenu palpable. Le cholestérol est à 1,62, le rouge colloïdal reste à 5, la prothrombine est à 100 %. Electrophorèse : alpha-globulines 6,8, bêta-globulines 10,2 gamma-globulines 13,4.

La ponction-biopsie révèle un aspect anatomique analogue à celui de l'observation précédente.

Ces deux observations constituent la référence principale de tous les auteurs qui ont utilisé la cortisone dans le traitement du coma hépatique. Leurs audaces posologiques ne furent presque jamais renouvelées et fondèrent la principale critique de cette méthode. Dans une publication récente (septembre 1955) Ducci affirme avoir guéri 5 comas hépatiques sur 7, mais il ne donne pas de détail sur les autres observations.

Evans, avec des doses bien inférieures (200 mg. de cortisone par jour) n'obtint qu'un succès pour 7 échecs. Son succès, dont il rapporte très brièvement l'observation, concernait une femme de 26 ans, restée 48 heures dans le coma et guérissant par la cortisone.

Caroli rapporte une observation de Purriel et Arcos Perez : Très jeune homme, mais extraordinairement alcoolique, frappé par une hépatite d'allure d'abord banale, et traité suivant les méthodes habituelles. Au neuvième jour, il tombe dans le coma. Il est d'abord traité pendant deux jours par l'auréomycine et les extraits hépatiques à grosses doses, par voie veineuse. Devant l'absence de résultats, la cortisone a été donnée au troisième jour, d'abord à 300 mg. puis à 1 gr. et 1,50, donc à la posologie de Ducci. Le traitement a dû être interrompu au bout de six jours à cause d'une hypertension artérielle à 22-14. Le malade retrouvait sa conscience le lendemain, soit après sept jours de coma complet. Caroli ajoute : « Je l'ai vu dans les jours qui ont suivi, parfaitement guéri, cliniquement et biologiquement, comme si cette atteinte gravissime avait été réellement effacée par la cortisone. Une ponction-biopsie pratiquée peu de jours après la sortie du coma a montré un hépatocyte à peine altéré. »

Cattan apporte l'observation d'un ictère catarrhal aggravé : femme arrivée à l'hôpital à la septième semaine d'un ictère, dans un coma profond avec purpura, hémorragies gingivales, bilirubine 180 mg., prothrombine à 40 %, cholestérol à 1,80, thymol à 50.

Le traitement a consisté en cortisone (300 mg. les trois premiers jours, 200 mg. les deux jours suivants, 100 mg. ensuite) et en antibiotiques. Dès le lendemain, soit après trois jours de coma, la malade avait recouvré une conscience parfaite, mais une rechute mortelle est survenue une huitaine de jours après.

Langeron de Lille rapporte une guérison. Il s'agissait d'une femme de 35 ans, hospitalisée pour un ictère grave réalisant au complet le tableau de « l'atrophie jaune aiguë du foie de Frérichs ». L'A.C.T.H. ayant été sans effet au bout de quelques jours, l'auteur y associe la cortisone à la dose de 100 mg. par jour. Au total, la malade reçoit 1 gr. d'A.C.T.H. et 1 gr. 30 de cortisone. Dès l'association de cette dernière, le coma disparaît. Rapidement, le foie est palpable et la bilirubine initialement à 20 est à 0,9 au dixième jour, malheureusement ni la prothrombine, ni les protéines, ni le taux du cholestérol ne sont rapportés.

L'auteur insiste sur le rapport chronologique entre amélioration de la maladie et cortisone : il l'estime si net, qu'il croit difficile de ne pas attribuer à cette dernière une guérison spectaculaire, dont un an de recul, au moment de la publication, permet de constater la persistance.

Cauchie rapporte 5 observations de comas hépatiques : il obtient une guérison chez un homme de 60 ans, hospitalisé pour décompensation cardiaque qui s'améliore. Un ictère apparaît alors, assez rapidement suivi de coma. La cortisone est donnée à raison de 100 mg. par jour pendant dix jours : on lui substitue l'A.C.T.H. intra-veineux à raison de 25 mg. par jour, pendant neuf jours, d'une façon discontinue.

On assiste à une amélioration progressive de la conscience et de l'état général, malgré une rétention hydrique importante au début du traitement. Les résultats des tests du laboratoire évoluent favorablement : les tests de floculation se normalisent, le taux du cholestérol passe de 1,16 à 1,78 puis à 2,5. Le taux total de protéines s'élève, bien que le rapport S / G ne se normalise que plus tard, le taux de prothrombine passe de 44 % à 65 %.

Le malade quitte le service au bout de trois mois. Deux mois plus tard son état général est toujours excellent et les résultats des tests de laboratoire sont pratiquement normaux.

Les 4 autres observations concernent des ictères graves survenant chez des sujets cirrhotiques. Dans ces cas, la cortisone n'a pu modifier la cirrhose préexistante et après une amélioration clinique de plus ou moins longue durée, mais sans amélioration biologique parallèle, la mort est survenue.

Cachera et Darnis rapportent 3 cas de comas par hépatite : deux hépatites fulminantes, un ictère catarrhal aggravé. Les trois ont été traités par la cortisone à raison de 200 mg. par jour. Les trois ont été des échecs, avec peut-être comme seul résultat un coma anormalement prolongé pendant 11 jours. Dans un seul de ces cas, la posologie de la cortisone a été montée à un gramme par jour pendant deux jours au bout desquels le malade est mort d'une hémorragie digestive. L'autopsie a révélé des ulcérations gastriques multiples, nécrotiques et hémorragiques, non perforées.

Dans une publication plus récente, consacrée au traitement du coma hépatique par l'acide glutamique, Cachera souligne l'importance qu'il y a à associer la cortisone. C'est après une sem-

blable association qu'il obtient deux succès provisoires sur 7 cas de comas hépatiques purs survenus chez des cirrhotiques. Les cinq autres cas avaient été traités uniquement par l'acide glutamique.

Demeulenaere rapporte 4 cas de comas hépatiques (3 hépatites fulminantes, 1 ictère catarrhal aggravé) traités par la cortisone. Ce furent 4 échecs.

Roskam et Van Cauwenberge ont observé 3 cas de coma compliquant des hépatites prolongées. L'une a guéri : il s'agissait d'une femme de 45 ans qui présentait un ulcère duodénal traité médicalement et des signes humoraux d'insuffisance hépatique depuis quatre mois. Brusquement apparaît un ulcère qui évolue en deux jours vers le coma. Négligeant les risques particuliers que l'ulcère duodénal faisait courir à la malade, les auteurs décident d'associer à la terramycine, prescrite depuis 12 heures, de la cortisone, dont on injecta aussitôt 300 mg. ; la dose fut baissée à 200 mg. le lendemain, à 100 mg. les trois jours suivants, puis varia de 50 à 100 mg. pendant 16 jours encore.

Le quatrième jour du traitement, la malade avait repris conscience et pouvait se nourrir ; progressivement la diurèse s'éleva, l'ictère avait disparu au vingtième jour. Les signes d'hypercorticisme se bornèrent à l'acnée, la rétention hydrique avec courte poussée hypertensive.

Les deux autres cas de Roskam et Van Cauwenberge, malgré une thérapeutique analogue, ont été mortels : l'un très vite, suite à une hématomatose, après 10 heures de traitement. L'autre après 36 heures de traitement par cortisone à 100 mg. par jour.

COMMENTAIRES

1° Presque tous les auteurs, qui étudient la corticothérapie de l'ictère grave, rapportent des observations de coma hépatique avec ictère, troubles neurologiques, troubles de la crase sanguine. Ils éliminent ceux qui se caractérisent par un état comateux tel qu'on peut en voir après une hémorragie, une ponction d'ascite ou à la suite de troubles électrolytiques. Dans ces derniers cas, comme le fait remarquer Cauchie « il n'est pas rare de voir survenir une amélioration à la suite de thérapeutiques beaucoup moins complexes ». Dans l'ictère grave véritable, Ducci affirme n'avoir jamais observé de guérison avant la cortisone.

2° Il est exceptionnel que la cortisone ait été employée seule et Cachera estime difficile dans ces conditions, de juger de l'efficacité réelle de cette hormone.

Van Cauwenberge et Fauvert font remarquer que bien souvent le traitement a été complété par la cortisone alors que depuis deux ou trois jours, les antibiotiques s'étaient avérés inefficaces. L'amélioration qui s'en suit, lorsqu'elle est obtenue, peut-être mise alors, sur le compte de la cortisone.

3° Seuls, Ducci et Arcos Perez ont utilisé des doses de cortisone supérieures à 500 mg. Les autres succès enregistrés l'ont été avec des doses bien plus modestes. En moyenne 200 à 300 mg. les premiers jours et rapidement 100 mg. par jour. Avec les doses de 1 gr. par jour, Cachera observe un décès par hémorragie digestive. Paraf, dans un cas d'ictère catarrhal aggravé non traité par la cortisone, ayant entraîné la mort après 20 jours d'évolution, note à l'examen post-mortem « un amincissement considérable de la paroi gastrique réduite sur une large zone à une mince membrane prête à se rompre » ; et il ajoute : « la connaissance de telles atrophies de la muqueuse doit rendre prudent dans l'emploi de doses considérables de cortisone qui peut entraîner des perforations digestives ».

4° Bastenié souligne la possibilité de l'hypokaliémie au cours du coma hépatique la cortisone ne pouvant qu'accentuer cette tendance, il insiste sur l'intérêt de suivre l'ionogramme au cours du traitement. Dans l'observation du Docteur Jeune, la kaliémie était normale.

5° Seul, Langeron de Lille note une différence entre l'action de l'A.C.T.H. et celle de la cortisone dans le coma hépatique. Il est vrai que presque toutes les observations que nous avons étudiées utilisaient la cortisone seule ou l'association des deux hormones, l'A.C.T.H. étant mis en train après deux jours de cortisone (Ducci), après dix jours (Cauchie). Il semble logique d'utiliser la cortisone. En effet, au cours du coma hépatique, il est toujours possible que les surrénales soient « épuisées ». Une stimulation surrénale risque d'être sans réponse, et mieux vaut peut-être laisser cette glande au repos pendant les premiers jours, quitte à associer l'A.C.T.H. par la suite pour éviter l'insuffisance surrénale fonctionnelle.

6° Il semble intéressant de souligner les critères d'amélioration de l'ictère grave qui diffèrent sensiblement de ceux des autres formes d'hépatite.

Du point de vue clinique, nous citerons la reprise de conscience, la réponse aux ordres donnés, la possibilité de s'alimenter sans aucun secours. L'apparition d'une légère hépatomégalie semble de bon augure lorsque le foie atrophie n'était pas perçu au début du traitement. Tous ces signes peuvent se révéler d'une façon spectaculaire ou apparaître progressivement (Dr Jeune).

Du point de vue biologique, cholestérol et prothrombine sont les deux tests qui répondent le plus vite à la médication et méritent d'être observés quotidiennement. Le rouge colloïdal n'est pas toujours sensible et seul Ducci en fait mention.

Quant à l'électrophorèse des protéines, elle est assez évocatrice du désordre hépatique par l'effondrement des globulines β et surtout α . Son retour à la normale est trop lent pour avoir une valeur significative. (Dans l'observation du Dr Jeune, cet examen était aussi anormal après 12 jours de traitement qu'à l'entrée). Olhagen a pratiqué systématiquement l'électrophorèse des protéines dans différents types d'hépatites traitées par la cortisone, il n'a jamais observé un retour complet à la normale de la courbe électrophorétique après quatre semaines de traitement.

Pour en terminer avec le problème des critères d'amélioration, on ne saurait trop insister sur l'importance de l'amélioration biologique qui doit aller de pair avec l'amélioration clinique. Dans les observations de Cauchie et Cachera où la mort survint après une apparente amélioration clinique, les signes biologiques étaient peu ou pas modifiés par le traitement.

CONCLUSION

Des faits que nous venons d'étudier, on peut déduire un schéma thérapeutique pour le traitement du coma hépatique.

Il devra en pratique, associer plusieurs médications :

— Hépatothérapie (I.V. ou rectale) et des perfusions glucosées ou lévulosées.

— La cortisone à la dose de 300, puis 200 et rapidement 100 mg. par jour.

— Le glutamate de calcium à la dose de 20 gr. par jour, dont nous n'avons pas l'expérience, mais que nous nous autorisons à préconiser en raison des résultats publiés (Cachera).

— Des antibiotiques, terramycine en particulier, en perfusion intraveineuse.

— Le potassium sera administré en cas d'hypokaliémie.

— Bastenié préconise une médication soufrée pour lutter contre la stéatose cortisonique.

— Enfin, le régime déchloruré strict s'impose dès la reprise de l'alimentation pendant la durée du traitement cortisonique.

Quand cesser le traitement hormonal ? A cette question, on ne peut répondre d'une manière précise, tout dépend des réactions de la maladie, quinze jours semblent la durée moyenne dans les diverses observations étudiées.

Les RÉSULTATS, bien que non négligeables, sont cependant loin d'être satisfaisants. Les guérisons sont exceptionnelles. Elles portent, dans l'ensemble des observations analysées, presque uniquement sur des ictères graves survenant chez des sujets au foie antérieurement intact. Certes, tous les ictères graves de ce type n'ont pas guéri, mais il semble que l'ictère grave survenant chez un cirrhotique soit encore bien plus rebelle au traitement, ce qui se conçoit fort bien.

C'est alors, que l'on peut observer les rémissions spectaculaires au cours desquelles on voit, en quelques heures, le malade sortir du coma, retrouver une certaine activité intellectuelle, de l'appétit ; puis au bout d'un temps variable, mais qui n'excède pas, en général, 10 à 15 jours, une rechute survient contre laquelle le traitement est inefficace. L'amélioration clinique ne s'accompagne dans ces cas d'aucune modification des signes biologiques.

CHAPITRE V

ICTÈRES INFECTIEUX BÉNINS

Nous n'avons pas traité systématiquement des ictères infectieux bénins par la cortisone. C'est à travers la littérature que nous avons cherché à formuler une opinion aussi objective que possible.

Cattan pose ainsi le problème : « Il est difficile d'interpréter les résultats d'un traitement dans une maladie qui, comme l'ictère infectieux banal, a une évolution capricieuse, parfois très écourtée, sans courir le risque de mettre au crédit de la médication une amélioration qui se serait produite de toute façon. »

Evans est le premier à avoir tenté de préciser, dans une étude systématique, l'action de l'hormonothérapie sur les hépatites aiguës à virus et d'en tirer les indications.

Il divise ses observations d'hépatites simples en deux lots :

- 20 malades soumis à l'A.C.T.H. comparés à 20 sujets témoins non traités et à 200 malades observés antérieurement.
- 10 malades soumis à la cortisone confrontés avec 17 contrôles et rapportés à 100 observations antérieures.

Le traitement par l'A.C.T.H., comme celui par la cortisone, entraîne une chute rapide de la bilirubinémie avec atténuation de l'ictère. Le temps que met la bilirubinémie à revenir à la normale est cependant à peine diminué chez les malades traités à la cortisone, et identique à celle des contrôles chez ceux qui sont traités à l'A.C.T.H.

Il en est de même pour la disparition des troubles de l'épreuve à la B.S.P.

L'évolution de l'ictère est raccourcie chez tous les sujets traités après le dixième jour de l'ictère : de 10 jours par l'A.C.T.H., de

15 jours par la cortisone. En revanche, l'ictère a persisté plus longtemps que chez les témoins, lorsqu'on l'a traité par l'A.C.T.H. du premier au dixième jour.

De plus, alors que la fréquence des rechutes ne dépassait pas 1 % dans les statistiques antérieures ; alors qu'il n'y eut aucune rechute parmi les malades pris comme témoins par Evans ; 20 % des sujets qu'il traita soit par l'A.C.T.H., soit par la cortisone, présentèrent une ou plusieurs rechutes. Selon l'auteur, ces rechutes semblent d'autant plus fréquentes que le traitement hormonal est entrepris plus tôt.

Du point de vue histologique, chaque malade a subi deux ponctions-biopsies : l'une, au début de l'ictère, l'autre, trois semaines à un mois plus tard. L'A.C.T.H. ne semble pas avoir modifié l'aspect histo-pathologique, à part une égère exagération de la stéatose hépatique. La cortisone, tout en provoquant une stéatose beaucoup plus considérable, a accéléré l'évolution vers la guérison anatomique de l'hépatite.

Quant aux incidents thérapeutiques de la corticothérapie, ils ont été marqués par une insuffisance de réponse des malades au test de Thorn à l'A.C.T.H., et surtout par une fréquence extrême des troubles du métabolisme des glucides. Une glycosurie est apparue dans 16 cas sur 20, une hyperglycémie à jeun chez 7 malades, ce qui représente des chiffres beaucoup plus élevés que chez les autres auteurs traitant des hépatites à la fois par l'A.C.T.H. et un régime hyperglycémique.

La durée du traitement, qui respectait toutes les règles de la corticothérapie, varie selon les cas ; elle n'est jamais inférieure à 21 jours et fut au maximum de 28 jours. Un seul malade fut traité pendant 39 jours. Les doses étaient progressivement décroissantes (de 100 à 20 mg.).

La fréquence des rechutes conduit Evans à proscrire la corticothérapie dans les hépatites simples.

Johnson et Bennet traitent par l'A.C.T.H. intraveineux 22 malades porteurs d'une hépatite simple, qu'ils comparent à 32 malades soumis à la thérapeutique classique. Ils éliminent de leur étude tous ceux qui présentaient des « contrindications apparentes » à l'emploi de l'A.C.T.H. : insuffisance cardiaque, hypertension artérielle, ulcère gastro-duodénal.

L'A.C.T.H. intraveineux est administré à raison de 20 mmgr. par jour, pendant les trois premiers jours, puis, de 10 mmgr.

pendant les 18 jours suivants. Le traitement dure en tout 21 jours. Le régime sans sel n'est prescrit que lorsqu'apparaissent des œdèmes.

Les résultats sont assez décevants :

1° Johnson ne note pas d'amélioration plus rapide des symptômes cliniques généraux et fonctionnels sous A.C.T.H., il est le seul à n'avoir pas obtenu ce résultat qui se retrouve comme un leit motiv dans toute la littérature.

2° Par contre, la durée d'anomalie du thymol-test et de la céphaline-cholestérol est très nettement abaissée dans la série traitée par rapport à la série de contrôle.

La bilirubinémie reste plus longtemps élevée sous A.C.T.H. Il n'y aurait pratiquement pas de différence entre les deux séries, en ce qui concerne les phosphatases, la B.S.P., le taux de prothrombine et les résultats de la ponction-biopsie. Aucune rechute n'est signalée à l'arrêt du traitement.

3° L'argument *ad hominem*, qui pour Johnson, proscriit l'A.C.T.H. dans le traitement des hépatites simples, est l'apparition de complications graves chez deux de ses malades soumis à cette drogue : la perforation d'un ulcère duodénal inconnu jusqu'alors; la reprise d'un diabète non traité antérieurement et d'une ostéomyélite éteinte depuis deux ans.

Il est d'autant plus intéressant de rapporter le travail de **Sborov** qu'il réalise une expérience assez analogue à celle de Johnson. Il concerne 85 hépatites simples dont 49 reçurent de l'A.C.T.H. dès la première semaine de leur maladie.

Instruit par l'expérience d'Evans, Sborov tente d'enrayer les rechutes par une posologie dégressive. Il rapporte, en effet, ces rechutes, à un arrêt brutal de la stimulation corticale. Après l'essai de cinq posologies et voies d'introduction différentes, il propose son procédé le plus efficace : perfusion intraveineuse lente d'A.C.T.H. associée au sérum glucosé, d'une durée de 8 à 12 heures, selon les modalités suivantes :

20 mmgr. par jour pendant les cinq premiers jours.

10 mmgr. par jour les cinq jours suivants.

Puis, 5 mmgr. par jour jusqu'au retour à la normale de la bilirubinémie. C'est alors qu'il interrompt le traitement.

Dans ces conditions, il note en 24 heures une reprise des forces et de l'appétit et en 48 heures, une chute spectaculaire de la bilirubinémie. Le retour à la normale de cette dernière et du thymol-test, la disparition de l'exsudat inflammatoire à la ponction-biopsie, surviennent environ deux à trois fois plus tôt que chez les malades témoins. Par contre, la céphaline-cholestérol est peu influencée par le traitement. Parmi les incidents, l'auteur note le faciès lunaire, une glycosurie transitoire, une légère hypertension. Un arrêt brusque de la médication entraîne des arthralgies, fait déjà noté par Colbert. Sborov n'observe aucune rechute.

Dans ses conclusions, assez nuancées, il désirerait un plus grand nombre d'observations et plus de recul pour être affirmatif. « Dans l'hépatite virale commune, dont l'ictère persiste de trois à cinq semaines, l'A.C.T.H. se révélera probablement inutile à moins que les travaux futurs ne relèvent un raccourcissement manifeste de la période de convalescence sous l'influence des stéroïdes corticaux. » Par contre, il en recommande l'utilisation en cas de rechute spontanée d'une hépatite banale.

Huber et Wiley (mai 1955) ont publié 200 observations d'hépatites épidémiques en une étude comparative : 50 sujets étaient soumis à la corticothérapie parentérale, 50 sujets prenaient de la cortisone par voie buccale, 100 témoins étaient traités par les méthodes habituelles.

Les auteurs notent que la corticothérapie accélère la disparition de l'ictère, amène une baisse brusque de la bilirubinémie au lieu d'une baisse progressive ; elle est suivie d'une reprise plus rapide de l'appétit. Enfin, le test à la B.S.P. revient plus vite à la normale et la durée totale de la maladie est un peu raccourcie (41,8 jours contre 46,5 chez les sujets témoins). Aucune complication sérieuse ne survint au cours du traitement hormonal.

Selon Huber et Wiley, si les malades sont bien choisis et bien surveillés, la corticothérapie de l'hépatite épidémique semble sans danger ; malgré cela, ils ne la préconisent pas comme un traitement de routine et concluent qu'il faut la réserver aux cas qui ne réagissent pas à la thérapeutique classique.

Ducci et Katz ont rapporté tout récemment (septembre 1955) une tentative de traitement d'hépatites aiguës bénignes par la cortisone. Il s'agissait de malades ictériques depuis moins de 15 jours ; leur âge se situait entre 14 et 40 ans ; le taux de leur bilirubine sérique était supérieur ou égal à 5 mg. %, ils ne pré-

sentaient aucun antécédent ictérique ni aucune maladie associée.

Tous furent alités et soumis à un régime pauvre en graisses et riche en protéines et en glucides.

Deux types de traitement furent utilisés dans le groupe traité par la cortisone :

- l'un ne comportant que la cortisone buccale,
- l'autre y associant la chlortétracycline (1 gr. par jour) pour les mêmes doses de cortisone.

Nous rapportons la posologie observée par Ducci en raison de son caractère particulier :

1 ^{er} jour :	Cortisone	400 mg. (200 mg. deux fois par jour)
2 ^e jour :	—	200 mg.
3 ^e jour :	—	200 mg.
4 ^e jour :	—	100 mg.
5 ^e jour :	—	100 mg.
6 ^e jour :	—	100 mg.
7 ^e jour :	—	100 mg.
8 ^e jour :	—	50 mg.
9 ^e jour :	—	50 mg.

Chez les 64 malades, Ducci mesurait tous les quatre jours : bilirubine totale et directe, céphaline cholestérol, rouge colloïdal, thymol, Kunkel, Gros et Takata.

Treize malades eurent deux ponctions-biopsies avant et après traitement.

Les malades restèrent hospitalisés jusqu'au retour à la normale de la bilirubinémie.

Ducci résume ainsi ses résultats :

- amélioration plus rapide de l'état général, des signes fonctionnels et de la bilirubinémie sous l'influence de la cortisone.
- évolution identique des tests de floculation dans les deux séries.
- même durée d'hospitalisation moyenne (29,1 et 30 jours respectivement).
- aucune différence d'efficacité entre la cortisone employée seule et son association à la chlortétracycline.
- survenue d'une seule rechute sans gravité.
- aucune stéatose après 9 jours de cortisone à l'examen des coupes de ponction-biopsie.

Ducci n'ose pas recommander, dans ces conditions, l'emploi systématique de la cortisone dans n'importe quel type d'hépatite.

Au cours du colloque organisé par Caroli, Cachera exprimait ainsi son opinion : « Faut-il traiter par l'hormonothérapie une hépatite ictérique d'allure vraiment simple ?... Le bénéfice de l'hormonothérapie semble, au total, assez mince : amélioration de l'état général, reprise de l'appétit, peut-être une baisse plus rapide de la cholestémie et une normalisation anticipée des épreuves biologiques. C'est pratiquement sans intérêt et je pense que les inconvénients de la méthode l'emportent sur les avantages. Cette position serait évidemment à réviser s'il était démontré que la cortisone administrée dans une hépatite simple, prévient le risque d'aggravation ultérieure, comateuse ou cirrhogène. »

Les résultats que nous venons d'analyser nous conduisent à admettre cette opinion. En somme, **il semble que l'on doive surveiller l'évolution de tout ictère bénin d'une manière très étroite et ne faire entrer en jeu la cortisone qu'en présence de signes d'aggravation, d'une prolongation insolite ou d'une rechute spontanée.** C'est à ce stade que nous choisissons la cortisone dans l'arsenal thérapeutique des ictères. Peut-être l'innocuité de la Δ_1 déhydrocortisone (cortancyl), lorsqu'elle sera formellement prouvée, nous amènera-t-elle à réviser cette opinion.

CHAPITRE VI

CONDUITE ET SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

Nous avons à dessein précisé ces notions dans un chapitre particulier en ce qui concerne l'ictère grave, vu le caractère alarmant de la maladie en cause, qui nécessite un traitement d'urgence et ne permet pas, bien souvent, une recherche de toutes les contrindications possibles, les négligeant même parfois (Roskam et Van Cauwenberge).

En ce qui concerne les ictères prolongés, le traitement peut être institué en tenant compte de multiples faits :

1° Choix de l'hormone.

Nous n'avons utilisé que la cortisone. Johnson, Colbert, Solem et Olsen emploient exclusivement l'A.C.T.H. Sborov, qui a utilisé les deux drogues, ne signale aucune différence entre elles. Cependant, l'A.C.T.H. est son médicament de choix et la cortisone apparaît dans ses observations comme un médicament d'appoint; il ne donne aucune précision sur cette attitude thérapeutique. Les résultats obtenus par Evans semblent donner la préférence à la cortisone (bilirubinémie, plus rapidement normale, ictère plus vite dissipé, action anatomique beaucoup plus franche). Les travaux français marquent une nette prédilection pour la cortisone.

2° Voie d'introduction.

Le problème de la voie d'introduction ne semble pas étranger au choix de la cortisone.

Rappelons que le procédé le plus efficace d'administration de l'A.C.T.H., selon Sborov, est la perfusion intraveineuse lente dans du sérum glucosé de

20 mg. d'A.C.T.H. par jour pendant les cinq premiers jours.

10 mg. par jour pendant les cinq jours suivants.

5 mg. par jour jusqu'au retour à la normale du taux de la bilirubine sérique.

Ce mode d'administration suppose une grande patience de la part du malade, il ne se justifierait que si la guérison ne pouvait être obtenue qu'à ce prix.

La cortisone laisse le choix entre la voie intramusculaire et la voie buccale. Huber et Wiley ont fait une étude comparative de la valeur thérapeutique de ces deux voies. Tout en pensant que la voie intramusculaire stimule peut-être mieux l'appétit, les auteurs estiment difficile de conclure dès maintenant à la supériorité de l'une ou de l'autre voie.

Il semblerait logique de commencer par la voie intramusculaire, puis de passer à la voie buccale dès la reprise de l'appétit.

On n'a fait jusque-là aucune différence entre la cortisone et l'hydrocortisone qui semblent employées indifféremment.

3° Doses et durée du traitement.

La dose moyenne peut être fixée à 150 mg. par jour, et si le traitement se prolonge, on pourra la diminuer progressivement.

Il est impossible de fixer la durée du traitement, qui doit être adapté à chaque cas particulier.

Un traitement court de 1 semaine à 10 jours expose peu le malade aux incidents ou accidents dus à la cortisone, et suffit souvent à transformer l'état du malade, mais peut être suivi de rechutes qui nécessitent la reprise de la médication.

C'est ainsi que nous avons été obligé chez une de nos malades, qui avait reçu de la cortisone depuis huit jours, de reprendre le traitement au bout d'une semaine, en raison d'une rechute fébrile.

Il est donc prudent de ne pas cesser trop vite le traitement s'il est toléré sans incident, et de le prolonger, en diminuant progressivement la dose initiale, pendant trois à quatre semaines environ.

Les règles habituelles de la corticothérapie doivent être appliquées systématiquement : régime déchloruré strict, alimentation pauvre en lipides et riche en protides, administration de chlorure de potassium (1 g. à 3 g. par jour), et de chlorure d'ammonium (3 à 6 g.), surveillance quotidienne du poids, de la diurèse, et de la tension artérielle.

L'administration d'antibiotiques peut paraître doublement indiquée, pour parer aux incidents infectieux intercurrents favorisés par la cortisone et dans une certaine mesure pour agir sur l'hépatite. Nous ne les avons cependant pas employés systématiquement.

4° Δ_1 déhydrocortisone ou Cortancyl.

Ce produit de synthèse, dépourvu aux doses usuelles d'effets rétentionnels sur le sodium et l'eau, semblerait la médication de choix des hépatites ictérogènes. D'autant plus que sa posologie est régulièrement plus faible que celle de la cortisone.

Notre unique observation semble nous autoriser à la préconiser. La posologie quotidienne idéale (entre 20 et 40 mg. pour d'autres affections) reste à préciser de même que la durée de son application. En ce qui concerne ce dernier point, on pourrait peut-être envisager des cures de Cortancyl plus longues que celles de la cortisone, à condition de surveiller régulièrement l'état fonctionnel des surrénales.

CHAPITRE VII

INCIDENTS ET ACCIDENTS

On ne trouve guère de publications où ne soient pas rapportés quelques incidents en cours de traitement.

Assez fréquents sont les TROUBLES PSYCHIQUES. Il s'agit habituellement d'une simple euphorie, parfois d'insomnies, mais un épisode d'agitation (obs. 1), un délire de type mystique (obs. 7) nous ont contraint d'interrompre le traitement.

Les signes de RÉTENTION HYDRIQUE se traduisent d'une manière banale par l'augmentation de poids, le faciès lunaire, ou une hypertension légère sans que le traitement soit interrompu. Nous avons observé un syndrome œdémateux transitoire, Arcos Perez rapporte une crise d'œdème aigu du poumon chez un hypertendu.

La GLYCOSURIE est fréquente pour Evans. Sborov la signale plusieurs fois. La reprise d'un diabète jusque-là bien équilibré nous a contraint d'interrompre le traitement à l'A.C.T.H. d'un ictère prolongé cirrhogène (obs. 8).

Johnson rapporte l'observation d'un malade chez lequel apparut, sous A.C.T.H., un diabète qu'on dut traiter à l'insuline alors qu'auparavant il n'avait présenté qu'une glycosurie épisodique pour laquelle aucun traitement n'avait été jugé nécessaire.

Le développement d'une INFECTION en cours du traitement est assez rarement rapporté, bien que les antibiotiques ne soient nullement associés à la cortisone, de manière systématique.

Cependant, l'observation du Docteur Jeune fournit un exemple de suppuration de la plaie de dénudation veineuse, bien que la malade ait été soumise préventivement à la pénicilline. Johnson rapporte le cas du réveil d'un ancien foyer d'ostéomyélite et Sborov la suppuration d'un kyste dermoïde.

Les ACCIDENTS DIGESTIFS, s'ils sont heureusement plus rares, méritent d'être soulignés en raison de leur gravité.

Johnson rapporte un cas de perforation d'un ulcère du bulbe duodénal méconnu. Arcor Perez, celui d'une hématomèse due à un ulcère duodénal lui aussi méconnu. Perez insiste également sur l'apparition de douleurs épigastriques au cours du traitement. Nous rappellerons cependant, l'audace de Roskam et Van Cauwenberge, qui devant un Coma hépatique, porteur d'un ulcère duodénal connu n'hésitèrent pas à mettre en train un traitement cortisonique en raison de l'état désespéré de leur malade, celui-ci n'entraîna aucun accident.

Lorsque la cortisone n'est pas une indication d'urgence, il semble indispensable de rechercher la possibilité d'antécédents ulcéreux avant de l'utiliser.

Les TROUBLES DE LA COAGULATION SANGUINE nous sont déjà connus. Nous rappellerons les risques de thrombose (l'oblitération d'une varice superficielle nous obligea à interrompre le traitement dans l'observation 2).

Quant aux hémorragies digestives en dehors des hémorragies ulcéreuses, elles semblent surtout apparaître selon Sborov, chez les porteurs de varices œsophagiennes. La rupture peut être due à une augmentation du volume sanguin et à une hypersécrétion peptique de l'estomac (Sborov).

Si bien que dans les ictères cirrhotiques avec varices œsophagiennes, l'hormonothérapie serait contraindiquée.

Sborov et Colbert signalent deux fois l'apparition de douleurs articulaires à l'arrêt brusque du traitement par l'A.C.T.H.

En somme, sans aller jusqu'à préconiser, comme le propose Perez la radiographie gastro-duodénale systématique, la nécessité d'une enquête clinique complète s'impose évidemment avant d'instaurer un traitement à la cortisone.

En dehors de l'hypertension artérielle, de la néphrite chronique, de l'insuffisance cardiaque ; des antécédents psychiatriques sérieux, un syndrome ulcéreux, un diabète, la présence de varices œsophagiennes au cours d'un ictère cirrhotique doivent faire proscrire l'hormonothérapie surrénale dans l'ictère prolongé.

CHAPITRE VIII

MÉCANISME D'ACTION

Le mécanisme d'action du traitement hormonal des ictères infectieux reste mal connu ; cependant certains travaux expérimentaux, souvent contradictoires, jettent une lumière fragmentaire sur ce problème.

Pour éviter la confusion, nous rapporterons successivement les données anatomiques, puis les données biologiques, en ne retenant que les faits contrôlés par plusieurs expérimentateurs.

I. — DONNÉES ANATOMIQUES.

1° Opérant chez le lapin ou chez le rat, Bastenié, Demeulenaere, Etevé, De Meyer, Van Cauwenberge observent une surcharge glycogénique du foie, tant avec l'A.C.T.H. qu'avec la cortisone à fortes doses.

2° Dans une belle série d'expériences chez le rat, Atermann montre que si l'on administre la cortisone dans un second temps, après avoir donné à dose que l'on sait sûrement cirrhogène du tétrachlorure de carbone seul, le processus fibrogène n'évolue pas vers une cirrhose irréversible et peut même involuer. Ainsi se trouve démontrée une action inhibitrice de la fibrose hépatique sous l'influence de la cortisone.

3° Par contre, certains auteurs obtiennent une nécrose hépatique chez l'animal d'expérience, celle-ci étant longtemps réversible selon Demeulenaere. Elle n'apparaîtrait d'ailleurs que sous l'influence de fortes doses de cortisone.

4° Enfin, tous les expérimentateurs soumettant des animaux à des injections répétées de cortisone remarquent l'apparition d'une stéatose. Ce fait est loin d'être confirmé d'une manière habituelle par les résultats de ponctions-biopsies pratiquées chez les malades en cours de traitement. Il est encore plus rare que cette surcharge graisseuse prenne un aspect pathologique au point de proscrire le traitement cortisonique.

Nous avons relevé dans la littérature deux observations de stéatose hépatique avec gros foie survenue au cours d'un traitement cortisonique. La première, de Steinberg, Webb et Rafsky, concerne un enfant de 14 ans traité pour rhumatisme articulaire aigu ; la deuxième, de Turpin, Cruveilhier et Grenier, se rapporte à un enfant de 4 ans présentant une « infection staphylococcique subaiguë traînante », et traitée par antibiothérapie à laquelle fut associée, au bout de deux mois, la cortisone. Au sixième jour du traitement dans la première observation, au quatrième jour dans la seconde, apparut un gros foie. Les résultats des ponctions-biopsies pratiquées sont presque superposables. Elles révélaient une stéatose pure sans le moindre signe d'altérations interstitielles, ni de dégénérescence cellulaire. Turpin conclut : « Il s'agit de toute évidence d'une stéatose métabolique et non pas d'une stéatose dégénérative anoxémique. » Dans les deux cas, l'hépatomégalie stéatosique disparut rapidement après arrêt de la cortisone. La survenue de cet accident aux doses thérapeutiques habituelles reste inexpliquée.

Si la stéatose apparaît fréquente chez l'animal, on peut la considérer comme rare chez l'homme du moins dans des proportions pathologiques. D'ailleurs, assez paradoxalement, Giraud, Lévy et Latour ont observé une régression de la stéatose dans le traitement des hépatites chroniques alcooliques par la cortisone. Au total, on peut retenir au bénéfice des hormones surrénales leur action de recharge glycogénique du foie et leur action inhibitrice sur la fibrose ; tout en sachant que des doses élevées peuvent conduire à la nécrose du parenchyme. Quant à la stéatose, elle est généralement discrète chez l'homme.

II. — DONNÉES BIOLOGIQUES.

1° Certains auteurs avaient posé la question de savoir si la baisse d'excrétion des 17-cétostéroïdes observée dans les hépatites aiguës était due à une diminution de production des corticostéroïdes au cours de cette maladie ou à une anomalie dans le processus de conversion des corticostéroïdes en 17-cétostéroïdes.

Paterson, Guerra et Sborov ont étudié les modifications de l'élimination des 17-cétostéroïdes après injection de l'A.C.T.H. chez des malades atteints d'hépatite : aucune augmentation de l'élimination ne fut observée. Il semble donc bien que ce soit la conversion des corticostéroïdes en 17-cétostéroïdes par le foie malade qui, insuffisante, soit responsable de cette diminution d'élimination des 17-cétostéroïdes.

En effet, les corticostéroïdes sont excrétés en concentration normale : donc la production endogène en A.C.T.H. n'est pas en cause et, de plus, comme l'A.C.T.H. produit une augmentation de l'élimination des corticostéroïdes, on ne peut pas accuser non plus une insuffisance surrénale.

2° Action sur la cholérèse : Demeulenaere signale sous l'influence de la cortisone, une hypercholérèse chez le poulet. Paterson et Thorn ayant observé une action cholérétique de la cortisone chez des sujets normaux en concluent que cette action est la cause de la chute de niveau de la bilirubine sérique au cours du traitement des hépatites.

3° Métabolismes des glucides, lipides et protides : à ce sujet, Bastenié, reprenant le schéma du métabolisme intermédiaire, note que dans l'insuffisance hépatique grave, l'utilisation du glucose du sang circulant est très réduite, ce qui explique l'absence d'hypoglycémie sauf à un stade terminal. Mais le courant de néoglycogénèse est tout aussi défectueux comme en témoigne le taux abaissé de l'urée sanguine et du cholestérol. Selon cet auteur, la cortisone agirait en ranimant le courant de désamination et de formation de glycérol et d'acides gras. En d'autres termes, elle rétablirait la néoglycogénèse à partir des lipides et des protides.

De nombreux rapports, par contre, démontrent deux actions biochimiques néfastes de la cortisone : inhibition de l'hexokinase et abaissement du glycogène, ce qui a conduit Bastien à recommander l'adjonction de dérivés soufrés au traitement de l'ictère grave.

4° Rappelons que si la cortisone n'a jamais d'action viricide ou bactéricide (Finland, Freeman, Corsi et Loosle), elle a par contre, une influence inhibitrice sur les réactions inflammatoires provoquées par divers agents infectieux. Cette action rendrait compte en définitive de la prévention des évolutions cirrhotiques au cours des ictères.

5° Enfin, l'arrêt transitoire de la formation d'anticorps peut rendre compte du paradoxe entre la chute de la température, l'impression de bien-être, d'une part, et d'autre part la persistance de la reproduction des bactéries ou des virus dans les tissus des malades et des animaux de laboratoire (Rifkin, Crabbe).

En somme, un certain nombre de mécanismes d'action de l'hormonothérapie des ictères sont éclaircis mais certaines contradictions qui en surgissent (effet antitoxique, production de nécrose, stimulation de la néoglycogénèse mais inhibition de l'hexokinase...) ne permettent pas d'en faire une synthèse satisfaisante.

CONCLUSIONS

I. — Nous rapportons neuf cas d'hépatites aiguës ictérogènes d'évolution prolongée, traités par la cortisone.

L'effet a été immédiat sur l'état général : asthénie, prostration, anorexie, et, quand elle existe, température, disparaissent dès les premiers jours du traitement.

Il est plus lent sur la rétention pigmentaire, plus irrégulier sur les tests de laboratoire qui témoignent de l'atteinte hépatique. On assiste cependant assez rapidement à une chute de la bilirubinémie, et, dans six cas sur sept, à une élévation de la prothrombinémie.

II. — Un cas d'ictère prolongé cirrhogène a été peu influencé par l'A.C.T.H., mais nous avons dû interrompre prématurément la thérapeutique, en raison de la reprise évolutive d'un diabète facilement équilibré jusque-là.

III. — D'une confrontation de nos résultats avec ceux que rapportent d'autres auteurs, il ressort que la cortisone ne peut être utilisée comme un médicament de routine dans l'hépatite bénigne dont la guérison spontanée en deux ou trois semaines est habituelle. (On ne saurait oublier, en effet, les inconvénients du traitement cortisonique.)

Ce traitement trouvera ses indications les meilleures dans les cas suivants :

— Rechute spontanée d'une hépatite bénigne.

— Hépatites ictérogènes aiguës prolongées au delà de cinq semaines.

— Ictère grave.

Dans les hépatites subaiguës cirrhogènes, le traitement peut être également tenté, mais les échecs sont nombreux.

IV. — La conduite du traitement dépend de la forme clinique en cause :

— Dans les cas graves, la cortisone à la dose quotidienne de 200 à 300 mgrs au début, à posologie dégressive ensuite, sera associée aux antibiotiques, à l'acide glutamique, aux extraits de foie et au lévulose.

— Dans les autres formes, la dose moyenne de cortisone sera de 150 mgrs par jour. Les antibiotiques pourront y être associés.

V. — Nous avons observé les accidents suivants : troubles psychiques, œdème des membres inférieurs, reprise évolutive d'un diabète, thrombose d'une varice. Tous ces accidents nous ont contraint à arrêter le traitement.

VI. — L'hormonothérapie des ictères par hépatite suppose donc une surveillance rigoureuse, basée sur les règles habituelles de la corticothérapie.

Le Doyen,
H. HERMANN.

Le Président de la Thèse,
LEVRAT.

Vu et permis d'imprimer :
Lyon, le 10 Novembre 1955.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
Pour le Recteur et par délégation :
Le Vice-Président du Conseil de l'Université,
DOUIN.

BIBLIOGRAPHIE

I. — A.C.T.H. et Cortisone dans les hépatites ictériques

- BERNIER J.J. — Formes graves de l'hépatite épidémique. *Concours Médical*, 11, 1081, 1954.
- BJORNEBOE M., HAMBURGER C., JERSILD M. — Hormones stéroïdes au cours des hépatites. *Acta Med. Scandinavica*, 136, 287, 1950.
- BUTT H.R., COMFORT M.W., POWER M.H., MASON H.L. — Observations on the effect of cortisone acetate on two patients with hepatic diseases. *J. Lab. and Clin. Med.*, 93, 513, 1951.
- CACHERA R. — La coma hépatique, sa physio-pathologie, son traitement par l'acide glutamique. *Sem. des Hôp.*, 31, 1542, 1955.
- Traitement de l'hépatite épidémique. *Sem. des Hôp.*, 31, 1211, 1955.
- CACHIN M. — Le traitement de l'hépatite infectieuse. *La Clinique*, 189, mars 1953.
- CAROLI J. — Colloques sur l'hormonothérapie (A.C.T.H. et Cortisone) en Hépatologie. *Rev. Méd. Chir. Mal. Foie et Rate*, 29, 4, 1954.
- CATTAN R. — Le traitement des hépatites à virus par l'A.C.T.H. et la Cortisone. *Sem. des Hôp.*, 31, 3048, 1955.
- CATTAN R., CARASSO R., LIBESKIND M. — Tentative de traitement par la cortisone des cirrhoses post-ictériques. *Sem. des Hôp.*, 1954.
- CAUCHIE Ch. — Cortisone et foie. *Obs. clin.*, *Acta G.E. Belg.*, 18, 32, 1955.
- COLBERT J.W., HOLLAND and coll. — Corticotropin in acute viral hepatitis. *N.E. Journ. of Méd.*, 245, 172, 1951.
- CORCOS A., AHMED STA-MRAD, CORCOS-ZARK S. — Sur trois cas d'ictères graves traités par cortisone, glutamate de sodium, et glutamate de calcium. *Bull. et Mém. de la S.M.H.P.*, 10 juin 1955.
- DECOURT J. — Le coma hépatique, étude clinique, physio-pathologique et thérapeutique. *Rev. Méd. Lyon*, fév. 1955.
- DUCCI H., KATZ R. — Cortisone, A.C.T.H. and antibiotics in fulminant hepatitis. *Gastroenterology*, 21, 357, 1952.
- DUCCI H. — Cortisone in hepatitis, recovery of five comatose cases. *The Merck Report*, 62, 21, 1953.

- DUCCI H., KATZ R. BARAHONA R. — Post-hepatitis syndrome. *J. Clin. Nutrition*, 1, 436, 1953.
- DUCCI H., KATZ R. — Treatment of acute hepatitis with cortisone and antibiotics. *Gastroenterology*, 29, 381, 1955.
- EICHMAN P.L., HAVENS W.P. — The effect of A.C.T.H. and Cortisone on the concentration of circulating antibody in patients with acute hepatitis. *Journ. of Clin. Endocr. and Metab.*, 13, 648, 1953.
- EPPINGER H. — Les maladies du foie. Springer, édit., Vienne, 1936.
- EVANS A.S., SPRINZ H., NELSON R.S. — Adrenal hormone therapy in viral hepatitis.
1st—The effect of A.C.T.H. in the acute disease. *Ann. of int. med.*, 38, 1115, 1953.
2nd—The effect of Cortisone in the acute disease. *Ann. of int. med.*, 38, 1134, 1953.
- GELIN G., OSMONT R. — Un cas d'ictère grave traité par la Cortisone. *Oranie Médicale*, N° 2, 1952.
- GELIN G. — Sur le traitement des hépatites et des cirrhoses par la Cortisone et l'A.C.T.H. *Bull. et Mém. de la S.M.H.P.*, 533, 1954.
— A.C.T.H. et Cortisone en pathologie hépatique. *La Clinique*, 94, 1953.
- GIRARD M. — Traitement des hépatites épidémiques. *Rev. Lyon. Méd.*, 3, 32, 1954.
- GUNNAR-BIRKE. — Cortisone and A.C.T.H. in hepatitis and liver cirrhosis. The 17-Ketosteroids excretion in cirrhosis of the liver. *Acta Med. Scandinavica*, Supplément 287, 40, 1953.
- GYORGII P., BLUEMLE L.W. — The treatment of chronic inflammatory liver diseases with A.C.T.H. and Cortisone. *Proc. of 2nd Clin. A.C.T.H. Conf.*, p. 396, 1950.
- HALSTED J.A. — Effects of A.C.T.H. and Cortisone in digestive diseases. *Med. Clin. North-Am.*, 36, 1069, 1952.
- HAVENS W., MYERSON R.M., CARROL I.N. — Effects of Cortisone, A.C.T.H., and progesterone in chronic hepatitis. *Metab. Clin. and exper.*, 1, N° 2, 1952.
- HUBER J.E., WILEY A.T. — Cortisone in the treatment of infectious hepatitis. *Ann. of Int. Med.*, 42, 1011, 1955.
- JANBON, BERTRAND. — Guérison accélérée par la Cortisone d'une mononucléose infectieuse avec ictère. *Presse Méd.*, 60, 1542, 1952.
- JEUNE M., CHARRAT A., LOAEC Y. — Ictère grave, traitement par la Cortisone, guérison. *Pédiatrie*, 10, 198, 1955.
- JOHNSON E.C., BENNET H.D. — A.C.T.H. in the treatment of infectious hepatitis. *Gastroenterology*, 28, 265, 1955.
- LANGERON. — Hépatite aiguë à forme d'ictère grave, traitée avec succès par A.C.T.H. et Cortisone. *J. Sc. Méd. de Lille*, N° 6, 1954.

- LEBON L., GELIN G. — La place de l'A.C.T.H. et de la Cortisone dans le traitement des hépatites prolongées et des cirrhoses. *Ann. Méd.*, 55, 421, 1954.
- Mc COLLUM R.W. — The size of serum-hepatitis virus. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 81, 157, 1952.
- NELSON R.S. — Treatment in severely ill and comatose viral hepatitis patients. *M. Bull. of U.S. Army, Europe*, 10, 175, 1953.
- OLHAGEN B. — Cortison and A.C.T.H. in hepatitis and liver cirrhosis. The influence on the blood-protein pattern. *Acta Med. Scand., Supp.*, 287, 40, 1953.
- PEREZ A. — Algunas consideraciones sobre el empleo del A.C.T.H. y Cortisona en la hepatología. *Rev. Clin. Esp.*, 52, 253, 1954.
- RIFKIN H., MARKS L.J., HAMMERMAN D.J., BLUMENTHAL M.J., WEISS A., VEINGARTEN B. — Use of corticotropin and cortisone in acute homologous serum hepatitis. *Arch. Int. Med.*, 39, 32, 1952.
- ROSKAM J., Van CAUWENBERGE. — Ictère grave et cortisone. *Acta Clin. Belg.*, 8, 517, 1953.
- A.C.T.H. et Cortisone, succès, échecs, accidents. *Rev. Méd. Liège*, 1^{er} août 1952.
- SBOROV V. — Discussion of the use of A.C.T.H. in acute viral hepatitis. *Proc. of 2nd Clin. A.C.T.H. Conf.*, vol. I, p. 372, 1950.
- SBOROV V., PETERSON R., GUERRA S. — Steroid excretion patterns in acute viral hepatitis with and without A.C.T.H. infusion. *J. of Lab. Clin. Med.*, 43, jan. 1954.
- SBOROV V., GIGES B., PLOUGH I., MANDEL W. — A.C.T.H. therapy in acute viral hepatitis. *Ibid.*, 43-48, 1954.
- SBOROV V., BLUEMLE L.W., NEEFE J.R., GYORGY P. — The clinical usefulness of A.C.T.H. and Cortisone in liver diseases. *Gastroenterology*, 28, 745, 1955.
- SCHNEIDERBAUR A. — Sur le traitement de l'hépatite. *Rev. Intern. d'Hépatologie*, Tome I, avril 1951.
- SIGUIER F., WELTI J.J., LUMBROSO P., LELIÈVRE J. — Les accidents digestifs graves de la thérapeutique hormonale par l'A.C.T.H. et la Cortisone. *Arch. Mal. App. Dig.*, 42, 129, 1953.
- SOLEM, OLSEN. — The course of icterous index and prothrombin value during corticotropin treatment of acute hepatitis and obstructive jaundice. *Acta Med. Scand.*, vol. 146, fasc. 4, 1953.
- SVARTZ F. — Cortisone et A.C.T.H. dans les hépatites et les cirrhoses. Aspect clinique. *Acta Med. Scand., Supp.*, 287, 39, 1953.
- THORN G.W., FORSCHAM P.H., FRAWLEY T.F., RICHARDSON-HILL S., ROCHE M., STACHLIN D., WILSON D.L. — The clinical usefulness of A.C.T.H. and Cortisone. *N.E. Journ. of Med.*, 242, 783, 1950.
- TORIELLO G. — Tratamiento de la hepatitis aguda con cortisona. Thèse, avril 1953.

- VACHON A., GILLY R., CHAPUIS S. — Traitement par Cortisone des hépatites aiguës ictérogènes. *Lyon Médical*, 191, 395, 1954.
- VACHON A., VINCENT P., ROBERT J., GRANDMOTTET P. — Traitement des ictères infectieux prolongés par la cortisone. *Rev. Lyon. de Méd.*, 4, 283, 1955.
- WARTHIN T.A., DALRYMPLE W. — Hepatitis subaguda y cronica, su tratamiento y diagnostico. *Prensa Arg.*, 15, 479, 1953.
- WILLIAMS C.F., FLINK E.B. — Corticotropin therapy of chronic liver diseases. *J. Lab. and Clin. Med.*, 39, 888, 1952.

II. — Cortisone et coagulation sanguine

- BONNAMEAUX Y., Van CAUWENBERGE H. — Action de la Cortisone et de l'A.C.T.H. sur les thrombocytes et la coagulation sanguine. *Le Sang*, N° 9, 1954.
- CHEVALIER P., FIEHRER A., TADZER I.S. — Cortisone et coagulation sanguine. *Le Sang*, N° 7, 1951.
- EISENMENGER, SLATER. — Hypercoagulabilité sanguine après A.C.T.H. chez les cirrhotiques. *Am. J. Med.*, 1952, 13, 27.
- JAQUES L.B., CHUBATY W. — An effect of stress agents on prothrombin time. *Rev. d'Hématol.*, 9, 523, 1954.
- Mc GRAW D.B., MARGULIS R.R., BRUSH B.E. — Double action of A.C.T.H. upon blood-coagulation. *Arch. of Surg.*, 65, 81, 1952.
- RUSSEK H.I., ZOHRMANN B.L., RUSSEK A.I. — Les dangers de thromboembolie au cours du traitement cortisonique. *Am. Heart Journ.*, 47, 653, 1954.

III. — Mécanisme d'action de l'A.C.T.H. et de la Cortisone au cours du traitement des Hépatites ictérogènes

- ALESSANDRI P. — La sindrome general di adattamento nei suoi rapporti colla patologia digestiva. *Polyclin.*, 59, 137, 1952.
- ATERMAN K. — Studies in fibrosis of the liver induced by carbon tetrachlorid. II. A quantitative study of the effect of cortisone on fibrosis of the liver in rats. *Arch. Pathol.*, 57, 12, 1954.
- BAKER B.L., INGLE D.L., LI C.H., EVANS H.M. — The effect on liver structure of treatment with adrenocorticotropin under varied dietary conditions. *Am. J. Anat.*, 82, 75, 1948.
- BASTENIE P.A. — Hypothèses concernant le mécanisme thérapeutique de la Cortisone dans la défaillance hépatique grave. *Acta G.E. Belg.*, 18, 25, 1955.
- BONGIOVANNI A.M., EISENMENGER W.J. — Adrenal cortical metabolism in chronic liver disease. *J. Clin. Endocr.*, 11, 152, 1951.
- CACHERA R., DARNIS. — Effets de la Cortisone dans les cirrhoses alcooliques du foie. *Sem. des Hôp.*, 28, 1085, 1952.

- CONN J.W., FAJANS S.S., LOUIS L.H., SELTZER H.J. — Importance of the liver in transformation of administered adreno-steroidal compounds. *J. Lab. Clin. Med.*, 43, 79, 1954.
- CORIELL L.I., MURPHY L., SIEGEL A.C., STOKES J., COOK C.D. — The use of A.C.T.H. in poliomyelitis. *Proc. of 1st Clin. A.C.T.H. Conf.*, 522, 1950.
- CRABBE J. — A propos du mécanisme de l'action inhibitrice exercée par la Cortisone sur la résorption des anticorps. *Rev. d'Immunologie*, 18, 399, 1954.
- DEMEULENAERE R., WIEME R.J. — Données expérimentales concernant l'influence de la Cortisone sur le métabolisme hépatique. *Acta G.E. Belg.*, 15, 830, 1952.
- Cortisone, méthylandrostanediol et foie. *Acta G.E. Belg.*, 17, 16, 1954.
- DESNEUX J.J. — Biologie du coma hépatique. *Acta G.E. Belg.*, 18, 1, 1955.
- DOHAN F.C. et coll. — Hormone excretion in liver disease. *J. Exp. Med.*, 95, 481, 1952.
- DORET J.P., FERRERO C. — Les fonctions cortico-surrénales dans la cirrhose du foie. *Hel. Med. Act.*, 18, 520, 1951.
- EICHMAN P.L., HAVENS W.P. — Effects of A.C.T.H. and cortisone on concentration of circulating antibody in acute hepatitis. *J. Clin. Endocr. and Met.*, 13, 648, 1953.
- EISENBERG H.L. and coll. — The 17-Ketosteroids excretion in liver disease. *Gastroenterology*, 18, 36, 1951.
- ETEVE, ZERVOYANNIS. — Action de la Cortisone sur les structures de la cellule hépatique. *Presse Méd.*, 60, 248, 1952.
- FINLAND M., KASS E.H., INGBAR S.H. — Effects of A.C.T.H. in primary atypical (viral) pneumonia and in pneumococcal pneumonia. *Proc. of 1st A.C.T.H. Conf.*, 529, 1950.
- GAJDOS A. — Le rôle du foie dans le métabolisme des hormones stéroïdes. *Rev. Intern. d'Hépatologie*, 2, 196, 1952.
- GERMUTH F.G., OTTINGER B. — Effects of Cortisone and of A.C.T.H. in Arthus reaction and antibody formation in the rabbit. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 74, 815, 1950.
- GIRAUD, LEVY, LATOUR. — La stéatose hépatique et la Cortisone. *Rev. Intern. d'Hépatologie*, N° 5, 1952.
- GUEDJ-DRAI F. — Contribution à l'étude du foie dans l'équilibre hormonal. *Thèse Méd.*, Paris, 1952.
- HOLMES J.H., PERCIFULL S.C. — Liver function studies during cortisone therapy. *Ann. Int. Med.*, 35, 608, 1951.
- JUSTIN-BESANCON L. et coll. — Régulation pituitaire et corticale du glycogène hépatique. *Sem. des Hôp.*, 28, 969, 1952.
- Exploration clinique du glycogène hépatique. Charge glycogénique et Cortisone. *Ibid.*, p. 979.
- KOBERNICK S.D., MORE R.H. — Liver steatosis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 74, 602, 1950.

